

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

ANNÉE 1932

THÈSE

N°

— 30

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1932

PAR

Léonce-Alfred SAINT-PRIX

Né le 21 mai 1906, à Fort-de-France (Martinique)

ÉTUDE DE

L'INFECTION EXPÉRIMENTALE
DU CHIEN

PAR TRYPANOSOMA BRUCEI

TRAITEMENT PRÉVENTIF ET CURATIF
PAR LE 309 FOURNEAU-205 BAYER

(Urée du méta-amino-benzoyl-paraméthyl-méta-aminobenzol-aminonaphtalène trisulfonate de sodium 4-6-8)

JURY { Président : BRUMPT, Professeur à la Faculté de Médecine
Assesseurs : { PANISSET { Professeurs à l'Ecole Nationale
HENRY { Vétérinaire d'Alfort

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1932

**ETUDE DE L'INFECTION EXPÉRIMENTALE
DU CHIEN
PAR TRYPANOSOMA BRUCEI**

**TRAITEMENT PRÉVENTIF ET CURATIF
PAR LE 309 FOURNEAU-205 BAYER**

(Urée du méta-amino-benzoyl-paraméthyl-méta-aminobenzol-aminonaphtalène trisulfonate de sodium-4-5-8)

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

ANNÉE 1932

THÈSE

N° — 30

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1932

PAR

Léonce-Alfred SAINT-PRIX

Né le 21 mai 1906, à Fort-de-France (Martinique)

ÉTUDE DE
L'INFECTION EXPÉRIMENTALE
DU CHIEN

PAR TRYPANOSOMA BRUCEI

TRAITEMENT PRÉVENTIF ET CURATIF
PAR LE 309 FOURNEAU-205 BAYER

(Urée du méta-amino-benzoyl-paraméthyl-méta-aminobenzol-aminonaphtalène trisulfonate de sodium 4-6-8)

JURY } *Président* : BRUMPT, Professeur à la Faculté de Médecine
 } *Assesseurs* : PANISSET { Professeurs à l'Ecole Nationale
 HENRY { Vétérinaire d'Alfort

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1932

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Directeurs honoraires : MM. P.-J. CADIOT et H. VALLÉE

Directeur : M. E. NICOLAS

Professeurs honoraires : MM. G. BARRIER, Inspecteur général
honoraire des Ecoles Vétérinaires ; P.-J. CADIOT,
H. VALLÉE

PROFESSEURS ET CHARGES DE COURS

MM.

Anatomie descriptive des animaux domestiques..	BRESSOU.
Physiologie, thérapeutique générale.....	MAIGNON.
Physique et Chimie médicales, toxicologie, pharmacie.....	NICOLAS.
Parasitologie et maladies parasitaires, clinique; Zoologie.	HENRY.
Pathologie médicale des équidés et des carnassiers, clinique; sémiologie et propédeutique, jurisprudence.	ROBIN.
Pathologie chirurgicale des équidés et des carnassiers, clinique ; anatomie chirurgicale. médecine opératoire et ferrure.....	COQUOT.
Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire, clinique; médecine opératoire, obstétrique.	LESBOUYRIES.
Pathologie générale et microbiologie, maladies microbiennes et police sanitaire, clinique..	PANISSET.
Histologie et embryologie, anatomie pathologique ; autopsies.....	PETIT.
Zootecnie et économie rurale.....	DECHAMBRE.
Agronomie, botanique et hygiène; matière médicale.	DECHAMBRE et HENRY.
Industrie et contrôle des produits d'origine animale.	VERGE.

PROFESSEUR AGREGÉ

M. LESBOUYRIES

CHEF DE TRAVAUX AGREGÉ

M. SIMONNET

CHEFS DE TRAVAUX

MM. BRION, GORET, MONVOISIN, MOUSSU (R.), VALADE

La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les
opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées
doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles
n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.



A MON PERE

In memoriam.

A MA MERE

A MES SŒURS

A MES FRERES

A MA FIANCEE

A MES ONCLES

A MES TANTES

MEIS ET AMICIS

A Monsieur ALCIDE DELMONT
Député de la Martinique
Ancien Sous-Secrétaire d'Etat aux Colonies
Chevalier de la Légion d'honneur

avec l'expression de notre respectueuse reconnaissance pour l'aide bienveillante qu'il nous a toujours apportée.

A Monsieur le PROFESSEUR VALLEE
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'honneur
Directeur des Services vétérinaires au Ministère de l'Agriculture

Témoignage de respectueuse déférence.

A Monsieur le PROFESSEUR NICOLAS
Directeur de l'Ecole Vétérinaire d'Alfort
Officier de la Légion d'honneur

*Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de
notre reconnaissance pour l'intérêt qu'il
nous a témoigné en nous faisant agréer
comme Assistant.*

A TOUS NOS MAITRES
de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort
et
du Laboratoire National des Recherches

A TOUS NOS MAITRES
de l'Institut Pasteur

A Monsieur le PROFESSEUR BRUMPT
de la Faculté de Médecine de Paris
Officier de la Légion d'honneur
Membre de l'Académie de Médecine

*nos remerciements pour le grand honneur qu'il
nous a fait en acceptant la présidence du
jury de notre thèse.*

A Monsieur le PROFESSEUR L. PANISSET
Chevalier de la Légion d'honneur
Auditeur au Conseil supérieur d'Hygiène publique de France

*avec l'expression de notre profonde gratitude
pour l'attention toute paternelle dont il n'a
pas cessé de nous entourer.*

A Monsieur le PROFESSEUR A. HENRY
Chevalier de la Légion d'honneur

*de qui nous nous honorons d'être l'Assistant,
avec nos bien vifs remerciements pour l'hon-
neur qu'il nous a fait en acceptant de faire
partie de notre jury.*



AVANT-PROPOS

L'existence de trypanosomiasés dans l'Amérique du Sud laissait prévoir que les Antilles, qui importent du bétail de ce continent voisin devaient être également infectées. Pourtant, c'est en ces toutes dernières années seulement qu'une trypanosomiasé boviné ; due à une infection par un parasite du type *Cazalboui*, a été décrite à la Martinique.

Le désir de consacrer notre thèse à une maladie sévissant dans notre pays d'origine nous orienta vers les trypanosomiasés ; il eut été directement intéressant de faire l'étude du *Trypanosoma Cazalboui*, de son action pathogène, de la thérapeutique qui pourrait lui être opposée...

Malheureusement, l'impossibilité que l'on éprouve à étudier *Trypanosoma Cazalboui* en dehors des régions infectées (ce parasite, en effet, n'est pas inoculable à des espèces qu'il soit facile de transporter dans la métropole) nous obligea à nous limiter à faire une étude-type d'un autre trypanosome et de l'infection qu'il peut provoquer.

Nous avons choisi comme parasite *Trypanosoma Brucei*, comme espèce animale, le chien ; nous nous sommes attaché à l'étude de l'infection expérimentale et à la recherche de quelques-unes de ses particularités cliniques ou séméiologiques. Dans une autre partie de notre travail nous avons étudié le traitement préventif et curatif de cette infection expérimentale, nous nous sommes servi dans cette recherche du produit désigné sous le nom de 205 Bayer-309 Fourneau, qui s'est révélé comme un moyen thérapeutique de grande valeur, notamment comme préventif des trypanosomiasés.

Le sujet de cette thèse nous a été inspiré par M. le Profes-

seur L. PANISSET. M. le Professeur L. PANISSET nous a accueilli dans son laboratoire, il nous a témoigné, dans la suite de nos recherches et pendant toute la durée de nos études, un affectueux intérêt dont nous lui sommes profondément reconnaissant.

PREMIERE PARTIE

INFECTION EXPÉRIMENTALE DU CHIEN PAR *TRYPANOSOMA BRUCEI*

A. — Historique

En 1895, BRUCE découvre au Zoulouland le parasite auquel son nom a été donné, *Trypanosoma Brucei*, et il le considère comme l'agent de la maladie (nagana) qui frappe le cheval, l'âne, le mulet, le chien, le chat et beaucoup d'autres animaux.

La maladie sévit au Zoulouland, au nord du Transvaal, dans le bassin de Limpopo, dans le bassin du Zambèze, au Cameroun ; son aire géographique semble s'étendre au delà des limites primitivement fixées.

« ... La durée varie de quelques jours à quelques semaines et même quelques mois. Elle (la maladie) est invariablement fatale chez le cheval, l'âne et le chien ; mais un léger pourcentage de bovidés guérissent. Elle est caractérisée par la fièvre, par une infiltration de lymphes coagulables dans le tissu sous-cutané du cou, de l'abdomen ou des extrémités, donnant lieu à une enflure de ces régions, par une destruction plus ou moins rapide des globules rouges du sang, un amaigrissement extrême, souvent la cécité, et par la présence constante, dans le sang, d'un parasite infusoire »... d'un trypanosome (BRUCE).

Tous les expérimentateurs sont d'accord sur la sensibilité particulière du chien à l'infection.

L'incubation, après injection sous-cutanée de sang renfermant des trypanosomes assez nombreux, a été de quatre à six

jours dans les expériences de KANTHACK, DURHAM et BLANDFORD, de 1896 à 1898 et qui tenaient le virus de BRUCE, lui-même, par l'envoi, en Angleterre, d'un chien nagané.

LAVERAN et MESNIL, en France, ont noté vers 1900 avec le virus provenant d'Angleterre une durée d'incubation de deux à quatre jours.

La durée totale de l'infection a été de huit à seize jours dans les expériences de BRUCE, de quatorze à vingt-six (en moyenne dix-huit) dans celles de KANTHACK, DURHAM et BLANDFORD, de six à quatorze dans les expériences de NOCARD et celles de LAVERAN et MESNIL ; en 1904, MESNIL a tué trois chiens en seize, dix-sept et dix-huit jours, et LEVI DELLA VIDA, en 1906, a observé une infection subaiguë, la maladie durait en moyenne trente à quarante jours.

B. — Recherches personnelles

Origine du virus. — Le virus dont nous nous sommes servi provient de l'Institut Pasteur de Paris ; il a été mis obligeamment à notre disposition par M. le Professeur LAUNOY, qui l'entretient dans son laboratoire pour l'utiliser à des essais de thérapeutique chimique.

Virulence de la souche. — Le virus est entretenu sur la souris, depuis plusieurs années, à la suite de passages successifs, sa virulence est toujours restée la même.

Virulence pour la souris. — Les passages se font par inoculation sous-cutanée de souris à souris avec du sang prélevé à l'extrémité de la queue d'une souris infectée, à la dernière période de l'évolution de la maladie.

L'infection provoque la mort des souris en 70 à 75 heures. La mort est plus rapide si l'inoculation est faite par voie intraveineuse d'un quart de centimètre cube d'une solution de sang de souris renfermant six à dix trypanosomes par champ microscopique (oculaire 1, objectif 7 Nachet) ; la mort survient alors en soixante à soixante-cinq heures.

Virulence pour le lapin. — L'infection est réalisée chez le lapin soit par inoculation dans la veine, soit par injection sous la peau ; l'apparition des trypanosomes dans le sang périphérique s'est révélée plus tardive dans le second cas ; la durée d'incubation est de deux à six jours. Dans les deux cas, la mort survient entre seize et trente-neuf jours.

Virulence pour le chat. — L'évolution est fatale chez cet animal. Le chat est infecté avec du sang provenant d'une souris infectée elle-même cinquante-cinq à soixante heures auparavant. Le sang de la souris est recueilli dans le cœur après strangulation. Il est inoculé au chat dans le péritoine, après dilution dans le sérum physiologique à 9 p. 1.000.

L'incubation, c'est-à-dire le temps écoulé entre l'inoculation et l'apparition des trypanosomes dans la circulation périphérique, dure de un à quatre jours ; l'évolution a lieu dans un intervalle compris, en moyenne, entre vingt et soixante jours (L. LAUNOY, P. NICOLLE et M^{lle} M. PRIEUR).

CONDITIONS D'ENTRETIEN DES SUJETS D'EXPÉRIENCES

Souris. — Nos souris ont été entretenues dans des bocaux de verre, à la température du laboratoire, dans des conditions normales de propreté et d'hygiène ; elles ont été alimentées avec des grains, du pain trempé et du vert (légumes ou salades) pour éviter l'influence d'une diminution de résistance des organismes, par des troubles d'avitaminose.

Chiens. — Les chiens ont été gardés dans un chenil, à l'abri des variations brusques de température ; d'ailleurs, nos expériences ont été réalisées durant les différentes saisons de l'année et nous n'avons jamais enregistré d'écarts.

Les sujets sont entretenus dans de bonnes conditions hygiéniques, ils reçoivent un régime normal de soupe et de viande.

Les expériences ont toujours porté sur des animaux en bonne santé, excepté pour les infections associées où nous avons volontairement recherché ou provoqué l'existence d'une maladie intercurrente.

VIRULENCE DE *TRYPANOSOMA BRUCEI* POUR LE CHIEN

A. — Infection du chien adulte

Notre étude de la virulence sur les chiens adultes a été faite sur des animaux âgés de deux à six ans.

Modes d'infection. — L'inoculation des sujets a été opérée de différentes manières, et la quantité de virus injectée a été variable.

L'infection est réalisée par injections sous-cutanée ou intrapéritonéale, à partir du sang prélevé dans le cœur de la souris, ou du sang provenant de chiens soit vivants et infectés, soit morts spontanément des suites d'une infection expérimentale. Nous avons évité d'utiliser le virus provenant au delà d'un passage de chien à chien, craignant que sa virulence n'en soit modifiée.

Le sang virulent est dilué dans du sérum physiologique à 9 p. 1.000 dans la proportion de 1/50 et le chien reçoit 5 centimètres cubes de la dilution.

Nous avons parfois augmenté la dose : si de légères différences ont été notées, l'on peut cependant comparer les résultats obtenus avec ceux enregistrés en opérant comme précédemment.

La durée de l'incubation a été, dans la plupart de nos expériences de trois jours, sauf dans un cas où elle a été de deux jours.

Sur dix chiens infectés, nous n'avons jamais noté de guérison spontanée, et la mort des sujets est survenue dans un délai variant de cinq à vingt-cinq jours, en passant par neuf, dix, seize et dix-huit jours, sans qu'il soit possible de rapporter ces

variations étendues à la dose, au mode d'inoculation, à l'âge ou à l'état de santé du chien.

Nous résumons quelques observations dans le tableau suivant :

Chiens	Poids	Durée d'incubation	Durée de l'infection
Sujet I	9 kgs.	3 jours	25 jours
Sujet II	10 kgs. 100	3 jours	5 jours
Sujet III	8 kgs. 500	3 jours	18 jours
Sujet IV	24 kgs. 500	3 jours	10 jours
Sujet V	15 kgs. 500	3 jours	9 jours
Sujet VI	14 kgs. 500	2 jours	16 jours

Les chiffres obtenus par nous sont bien en rapport avec ceux obtenus par BRUCE, DURHAM, BLANDFORD, NOCARD, LAVERAN, MESNIL, LAUNOY, NICOLLE et PRIEUR.

B. — Infection du jeune chien

Nous nous sommes demandé si l'infection chez les jeunes chiens pouvait revêtir la même gravité que chez l'adulte, et si l'évolution était de même durée ; à cet effet, nous avons inoculé des petits chiens âgés de deux à six mois.

L'inoculation est réalisée par voie sous-cutanée, selon la technique décrite pour les chiens adultes.

Les jeunes ont réagi dans certains cas comme les adultes, dans d'autres, la durée de l'infection a été moins longue, mais jamais elle n'a été plus longue.

Nous n'avons rien de particulier à signaler du point de vue de l'incubation.

Dans l'ensemble et à la faveur de ces quelques expériences, il nous a paru que l'infection des jeunes chiens par *Trypanosoma Brucei* ne se distinguait pas de l'infection des chiens adultes.

ÉTUDE CLINIQUE DE L'INFECTION EXPÉRIMENTALE A TRYPANOSOMA BRUCEI, CHEZ LE CHIEN

Malgré l'élévation thermique qui traduit le début de l'infection, l'animal conserve l'appétit qui devient de plus en plus capricieux, et qui diminue avec les progrès de l'affection.

Dans bon nombre de cas, l'examen de l'animal malade permet de déceler l'hypertrophie des ganglions de la région de l'auge.

Au bout d'un certain temps, l'animal présente de l'œdème des joues, des paupières, des membres, du fourreau : sa face est tuméfiée par l'épanchement de la lymphe dans le tissu conjonctif sous-cutané ; il est bouffi ; dans les cas de généralisation de l'œdème, il a l'aspect d'un cheval atteint d'anasarque.

L'infiltration lymphatique ne persiste pas pendant tout le cours de la maladie.

L'appétit du chien diminuant, l'animal maigrit et s'affaiblit très rapidement.

Le caractère est modifié ; l'animal méchant s'adoucit ; il dort tout le jour et demeure dans un état pseudo-comateux.

Lorsqu'on le soulève, le chien se plaint, les muscles paraissent douloureux.

Quand on l'oblige à marcher dans certains cas, sa démarche prend une allure particulière ; le chien semble « marcher sur des épines », son facies ne paraît pas témoigner de la douleur.

Quelque temps avant la mort, le malade ne peut plus se porter, ni se relever ; la respiration est dyspnéique ; bon nombre de sujets présentent des crises épileptiformes que des observateurs ont décrit sous le nom de pseudo-rage ; les crises se

succèdent et se montrent de plus en plus fréquentes, et la mort survient, vingt-quatre heures environ après leur apparition.

Nous n'avons jamais noté de paralysie, ni de troubles de la vision, sinon une légère opacité de la cornée.

POIDS

Pendant l'évolution de la maladie, l'animal maigrit sensiblement ; au début le poids reste stationnaire, mais à la fin, la perte est régulière ; dans nos expériences, elle a atteint en moyenne 2 kgr. pour des chiens de 10 à 15 kgr.

EXAMEN DU SANG

L'examen du sang périphérique obtenu par piqûre de l'oreille a été fait chaque jour, matin et soir, le sang est examiné à l'état frais entre lame et lamelle.

Le quatrième jour, à partir de l'inoculation, les trypanosomes apparaissent dans le sang périphérique ; ils y sont rares ; les jours suivants, ils se montrent de plus en plus nombreux ; leur nombre devient considérable. Ils sont très mobiles, ils disparaissent parfois pour reparaitre ; nous avons enregistré une variation corrélative entre le nombre des trypanosomes et les points de la courbe thermique.

A mesure que l'on avance dans l'évolution de la maladie, l'on note une leucocytose de plus en plus marquée, tandis que le nombre des hématies diminue ; le sang est alors aqueux, peu riche en hémoglobine.

EXAMEN DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

APELT pratiqua, cinq à six semaines après l'inoculation du virus, la ponction lombaire chez des chiens infectés de nagana

et constata la présence des parasites dans le liquide céphalo-rachidien.

La ponction lombaire étant si souvent blanche chez le chien, nous avons recherché la présence des trypanosomes dans le liquide céphalo-rachidien en réalisant au niveau de l'articulation axoïdo-atloïdienne.

Technique de la ponction. — Instruments nécessaires : une aiguille, bien aiguisée, longue de 5 centimètres et de 15/10 de diamètre, et une seringue en verre de 1 ou 2 centimètres cubes.

Lieu d'élection. — Le lieu d'élection se trouve à la face supérieure de l'encolure à un demi-centimètre du plan médian, à égale distance de l'apophyse épineuse de l'axis et de la base du crâne (ubi infra).

Position du sujet. — L'animal est en position debout, maintenu par un aide, le museau contre la partie inférieure de l'encolure pour ouvrir l'articulation et faciliter la ponction de la membrane en offrant une plus grande surface.

L'aiguille est introduite avec précaution pour éviter de piquer le bulbe, elle traverse successivement la peau et les muscles supérieurs du noyau cervical, et atteint le ligament capsulaire de l'articulation que l'on pénètre facilement d'un coup brusque pour limiter son trajet, on en est averti par la sensation d'une résistance vaincue ; le liquide céphalo-rachidien s'élève immédiatement dans le canal de l'aiguille, il est prudent de l'aspirer lentement.

En cas d'insuccès, le tissu osseux de l'une des deux vertèbres cervicales touchées oppose une vive résistance qui empêche l'aiguille de progresser ; un autre accident à éviter est l'hémorragie cérébrale déterminée par une aspiration brutale et excessive. La ponction sur l'animal vivant a l'inconvénient d'intéresser une couche musculaire, il est aisé de concevoir que les capillaires blessés laissent extravaser du sang contenant des trypanosomes qui, en se mélangeant au liquide céphalo-rachi-

dien, sont susceptibles de le souiller ; et les résultats peuvent ainsi se trouver faussés.

Pour éviter cette cause d'erreur, nous avons pratiqué l'examen du liquide céphalo-rachidien sur l'animal mort. Après section de la peau, ablation des muscles sous-jacents et cautérisation de la membrane interarticulaire axoïdo-atloïdienne. La ponction est faite avec une pipette stérile, on aspire le liquide dont le tube s'emplit et le contenu peut être injecté à une souris.

Résultats de nos observations. — *Trypanosoma Brucei* traverse la barrière méningée, comme le prouve sa présence dans le liquide céphalo-rachidien, ce qui semblerait expliquer les accidents nerveux qu'il n'est pas rare d'observer au cours des maladies à trypanosomes.

Les parasites ne sont pas aussi nombreux dans le liquide céphalo-rachidien que dans le sang ; une souris inoculée avec le liquide ainsi prélevé est morte au bout de huit jours.

L'URINE

L'urine prend, au cours de la maladie, une couleur noire « jus de pruneaux » ; elle est riche en albumine et le réactif de Mayer décèle la présence d'hémoglobine ; l'hémoglobinurie est intermittente.

TEMPÉRATURE

La température subit, elle aussi, de notables variations pendant l'évolution du nagana.

A l'état normal, la température du chien est d'environ 38° ; chez le chien nagané, elle est sensiblement plus élevée ; à des poussées thermiques correspondent des ascensions de la courbe des trypanosomes.

Quelques heures, douze à vingt-quatre heures avant la mort, l'animal se trouve dans des conditions de vie ralentie, la température baisse considérablement, elle atteint 37° et descend même au-dessous.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

La lésion la plus constante et la plus évidente est l'hypertrophie de la rate.

Le foie est décoloré et globuleux ; la vésicule biliaire est souvent dilatée.

Les autres viscères ne présentent rien de particulier si ce n'est la présence de gaz dans les réservoirs digestifs qui sont vides ; l'intestin est parfois congestionné ou peut présenter des placards hémorragiques.

KANTHACK, DURHAM et BLANDFORD d'une part, PLIMURER et BRADFORD, de l'autre, ont insisté sur l'hypertrophie des ganglions lymphatiques, surtout de ceux correspondant à l'endroit d'inoculation ; LAVERAN et MESNIL ont expliqué cette hypertrophie localisée des ganglions par la multiplication considérable des parasites in situ ; chez nos malades l'hypertrophie des ganglions lymphatiques n'est pas constante, quand elle a lieu, les ganglions sont souvent succulents.

Nous avons observé quelquefois des infiltrations de sérosité gélatineuse sous la peau.

Nous relatons dans les pages qui suivent le détail de quelques-unes de nos expériences.

DETAIL DES EXPERIENCES

EXPÉRIENCE I. — Chien : 14 kgr. 500.

Il est infecté le 27 janvier 1930. Le lendemain, la température reste normale et commence à s'élever le surlendemain ; les trypanosomes apparaissent le 30 dans le sang périphérique, ils y sont rares ;

puis leur nombre s'accroît chaque jour, jusqu'au 3 février, jour où ils disparaissent presque car l'examen de deux préparations n'a donné qu'un seul trypanosome dans un champ, l'on note aussi un abaissement de la courbe de température.

Le 4 février, la température continue à descendre ; le poids de l'animal est de 13 kgr.

Le 5 février, la température s'élève et les trypanosomes redeviennent nombreux ; l'on observe de la kératite bilatérale et du chémosis.

Le 7, le sujet est bouffi par suite de l'œdème de la face, l'infiltration de sérosité s'étend le lendemain à d'autres parties du corps : encolure et fourreau, et aux membres le 10 février.

La maladie suit son cours, l'animal est prostré et ne mange pas.

L'examen de l'urine fait le 11 février décèle la présence de pigments biliaires (réaction de Gmelin) et d'albumine.

L'anémie s'accroît à mesure que la maladie évolue ; les muqueuses sont de plus en plus décolorées ; le sang est clair et aqueux.

La température descend à partir du 10 au soir (37°3), le 12 elle est de 37°7 le matin et au-dessous de 35° le soir ; l'animal est trouvé mort le 13 février.

Autopsie. — Du côté de la cavité thoracique, le parenchyme pulmonaire est sain ; on note de l'épanchement pleural et péricardique.

Dans la cavité abdominale, le foie apparaît décoloré, globuleux, la rate est fortement congestionnée.

L'estomac et les intestins sont vides.

L'animal ne pèse qu'à 12 kgr. 500, soit une perte de 2 kgr.

Incubation : 3 jours.

Evolution : 16 jours.

EXPÉRIENCE IX. — Chien méchant : 9 kgr. 800, inoculé le 31 décembre 1930.

Le 1^{er} janvier 1931, la température s'élève légèrement. Les trypanosomes apparaissent le 3 ; ils sont rares.

Le 4, la température atteint 40°3.

Le 6 janvier, la courbe des trypanosomes atteint son maximum, alors que la température diminue ; mais l'allure des deux courbes nous montre que s'il n'y a pas eu variation corrélative entre la température et le nombre des parasites, il existe néanmoins un certain parallélisme entre les deux courbes.

La température descend progressivement à partir du 6. Le 7, les trypanosomes sont rares dans le sang périphérique.

Le caractère de l'animal s'est adouci. Tout le cours de la maladie le chien était abattu ; au début, son appétit était capricieux, il ne voulait manger que de la viande ; à la fin il refusait toute nourriture.

Le 8, le thermomètre ne monte pas.

L'animal est mort dans la nuit du 8 au 9 janvier.

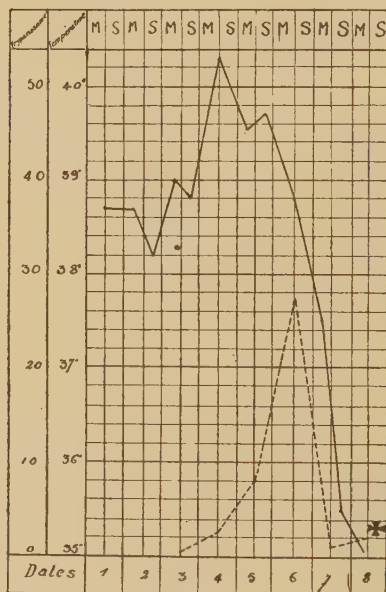
Autopsie. — Il n'y a aucune lésion du côté de la cavité thoracique ; les mêmes constatations que l'expérience I sont faites pour la cavité abdominale.

Le poids du corps est de 8 kgr. 500, celui du foie 385 grammes et celui de la rate 28 grammes.

Incubation : 2 jours.

Evolution : 8 jours.

GRAPHIQUE DE L'EXPÉRIENCE N° IX.



En trait plein : Courbe de température.

En pointillé : Courbe de trypanosomes (par champ, ocul. 3, obj. imm. 1/15).

EXPÉRIENCE XXII. — Chien fox-terrier, 8 kgr. 500, est inoculé le 24 avril 1930.

Le 29 et les jours suivants, on note de la somnolence et de l'anorexie.

Les examens du sang montrent une hyperleucocytose. Les trypanosomes apparaissent le 27 et leur nombre augmente peu à peu pour atteindre 42 par champ le 1^{er} mai et 45 le 2.

Ils disparaissent le 4 pour reparaitre le 5. Les 7 et 8 mai, la respiration est discordante. Les 9 et 10, l'examen des ganglions sous-glossiens décèle leur hypertrophie ; elle déforme la région de l'auge ; on la sent bien à la palpation. Elle disparaît le 11 pour faire place à l'œdème de la face.

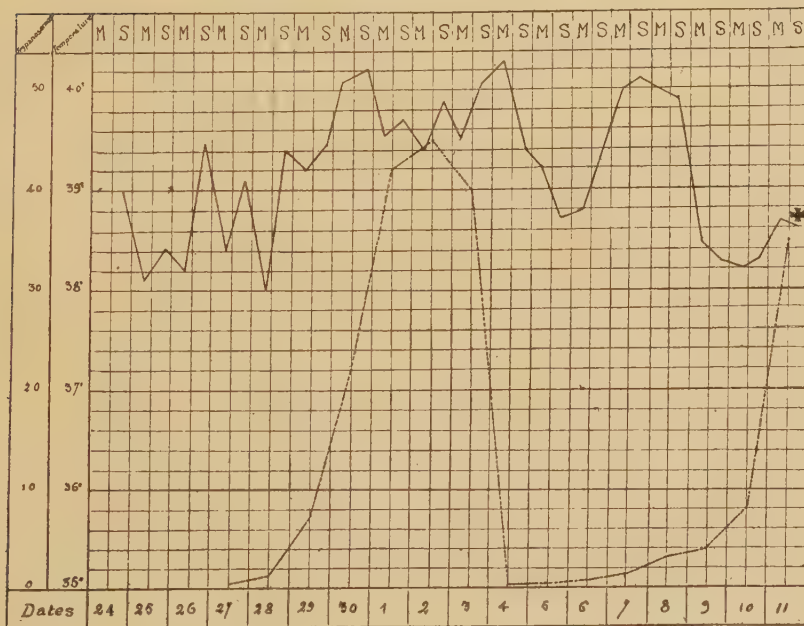
La mort survient le 12 mai 1930.

Autopsie. — Rien de particulier ; l'animal pèse 6 kgr. 300 ; son foie 390 grammes et la rate 100 grammes.

Incubation : 3 jours.

Evolution : 17 jours.

GRAPHIQUE DE L'EXPÉRIENCE N° XXII.



En trait plein : Courbe de température.

En pointillé : Courbe de trypanosomes (par champ, ocul. 3, obj. imm. 1/15).

EXPÉRIENCE XXV. — Chienne : 9 kgr., est inoculée le 24 avril 1930.

Les parasites apparaissent le 26, leur nombre ne s'élève que très peu jusqu'au 14 mai (40 par champ).

Dès le 3 mai, l'on note de l'œdème de la face, qui disparaît le 4.

L'animal conserve sa gaieté et l'appétit. L'œdème reparaît le 6 mai, gagnant les paupières, et disparaît à nouveau le 10.

Le 19, l'animal est dans un état de faiblesse extrême. Il ne peut plus se tenir sur ses membres et l'œdème réapparaît à la face et aux pattes postérieures.

La chienne meurt le 20 mai ; elle pesait 7 kgr.

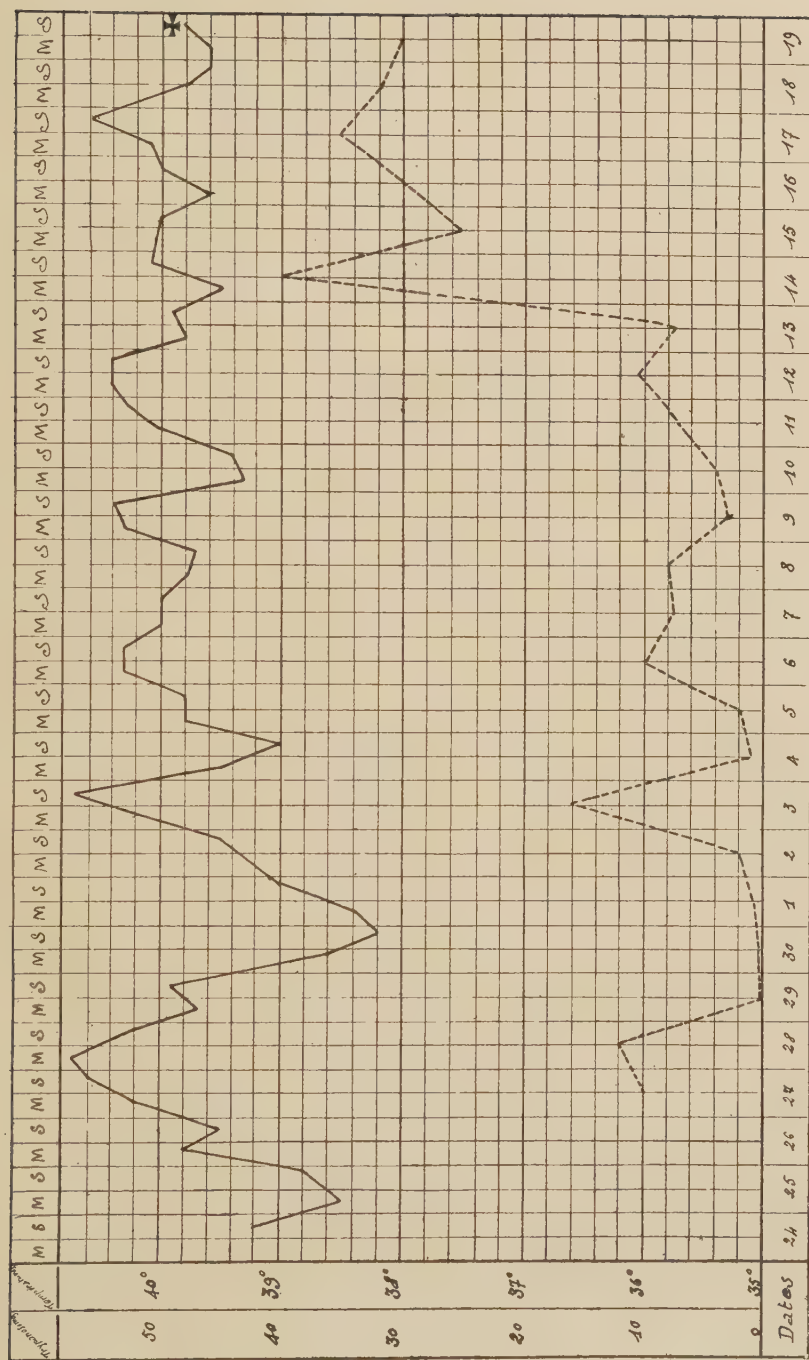
L'autopsie ne révèle rien de particulier.

Poids du foie : 433 grammes ; poids de la rate : 87 grammes.

Incubation : 2 jours.

Evolution : 25 jours.

GRAPHIQUE DE L'EXPÉRIENCE N° XXV.



En plein trait : Courbe des températures.

En trait ponctué : Courbe des trypanosomes (par champ, ocul. 3, imm. 1/15).

ÉTUDE DE LA VARIATION DU POIDS DU FOIE ET DE LA RATE DANS LE NAGANA DU CHIEN

Ch. RICHET, en rassemblant ses pesées avec celles de divers auteurs, est arrivé à déterminer l'existence d'une relation entre le poids du corps et celui du foie et de la rate ; il a trouvé que cette loi se vérifiait davantage pour le viscère splénique tandis que le poids du foie était plutôt en rapport exact avec la surface du corps.

Par la suite, Maurel, puis Magnan, reprenant ces études, ont obtenu à peu près les mêmes résultats que RICHET qui avait établi que le chien sain avait 28 grammes de foie par kgr. de son poids, et 2 gr. 72 pour la rate.

En vertu de la constante exprimée par RICHET, nous devrions avoir, en moyenne, pour les chiens sains, comme poids de ces organes, les chiffres inscrits dans la troisième et cinquième colonne du tableau :

Poids des chiens avant inoculation	Poids du foie chez des chiens inoculés	Poids du foie chez chien sain de même p. (Form. de Ch. Richet)	P. de la rate chez chien infecté	Poids de la rate chez chien sain de même poids (F. Ch. Richet)
8 kgs 500	390 grs	238 grs	100 grs	23 grs 12
8 kgs 500	385 —	238 —	28 —	11 —
9 kgs	433 —	252 —	87 —	24 grs 48
9 kgs 500	320 —	265 —	30 —	25 grs 14
10 kgs 100	395 —	262,8	72 —	27 grs 20
11 kgs 500	450 —	322 grs	100 —	39 grs 28
14 kgs 500	—	406 —	76 —	39 grs 44
15 kgs 500	—	434 —	185 —	42 grs 16
16 kgs 500	780 —	462 —	100 —	44 grs 88

Nous déduisons, en comparant les valeurs de la deuxième, et la troisième, et de la quatrième et cinquième colonne, que le foie et la rate sont nettement hypertrophiés chez le chien, au cours de l'infection à *Trypanosoma Brucei* ; le poids de la rate était d'autant plus considérable que l'évolution de la maladie était plus longue.

LA SÉDIMENTATION DU SANG AU COURS DU NAGANA EXPÉRIMENTAL DU CHIEN

Autrefois, expérimentateurs et chercheurs avaient voulu trouver dans les milieux de l'organisme, en l'occurrence le sang, le reflet de tous les états morbides ; il est possible, en effet, que les humeurs subissent des modifications physiques ou chimiques, ou physico-chimiques, mais les moyens ordinaires dont nous disposons actuellement ne nous permettent pas de les déceler par la simple épreuve de la sédimentation, voire même de les comparer et leur attacher une valeur de spécificité.

Néanmoins, l'épreuve de la sédimentation nous permet d'apprécier la plus ou moins grande richesse du sang en globules.

Nous inspirant de ce qui a été fait pour la question, pour le cheval par CÉSARI, qui a introduit la méthode en médecine vétérinaire, nous avons entrepris de réaliser la sédimentation des globules du sang du chien ; la technique préconisée par CÉSARI étant inapplicable pour cet animal, à cause de la trop grande fragilité des hématies, et la grande vitesse de coagulation.

On sait que lorsque l'on recueille du sang dans un vase, le sang se coagule spontanément, et le caillot enserré par les mailles de fibrinogène, transformé en fibrine au contact de l'air et des sels de calcium sous l'action d'un ferment appelé thrombine, laisse exsuder un liquide : le sérum.

Pour obvier à ce phénomène l'on a recours à un anticoagulant ; sur les indications de L. PANISSET et J. VERGE nous nous sommes servi du citrate de soude (dilution à 3 %) ; nous avons modifié le taux de la solution pour le chien, en adoptant

le taux de 8 %, selon les données de l'expérience pour empêcher le phénomène d'hémolyse.

Sous l'influence de l'action de la pesanteur les globules se déposent lentement : les hématies gagnent le fond, formant ainsi une colonne surmontée d'une assise de globules blancs ; la sédimentation est à peu près terminée au bout de 24 heures : le plasma surnageant est incolore, parfois opalescent, se différenciant du plasma du cheval qui est de couleur jaune paille.

Technique. — Le matériel nécessaire à cette épreuve est le suivant : une seringue en verre (Pravaz) de 5 centimètres cubes, une petite aiguille pour le prélèvement du sang dans la veine, des tubes de verre de 30 centimètres de long et de 6 millimètres de diamètre intérieur, fermés à l'une des extrémités.

1 centimètre cube de la solution de citrate de soude (à 8 %) est aspiré, on y ajoute 4 centimètres cubes de sang prélevé dans la veine saphène ; le contenu de la seringue mélangé intimement est versé dans un tube de verre disposé verticalement dans un porte tube.

On a coutume de considérer deux rapports : le premier, la vitesse de chute et le deuxième l'indice volumétrique.

La vitesse de chute est le rapport au bout d'une demi-heure de la hauteur globulaire à la hauteur totale (hauteur globulaire + hauteur du plasma) ; le nombre qui mesure ce rapport étant insignifiant pour le chien, nous l'avons négligé.

L'indice volumétrique est le produit par 100 du rapport de la hauteur globulaire à la hauteur totale, après 24 heures ; si l'on désigne par Hg la hauteur globulaire et par Ht la hauteur

$$\text{totale, le rapport s'écrit : } \frac{\text{Hg} \times 100}{\text{Ht}}.$$

Chez le chien normal, l'indice volumétrique est de 58 à 60.

Chez l'animal trypanosomé, l'indice volumétrique est considérablement abaissé et diminue au fur et à mesure de l'évo-

lution de la maladie, c'est-à-dire à mesure que l'anémie progresse ; la colonne des hématies est plus courte et l'assise des leucocytes plus marquée ; chez un de nos sujets, l'indice volumétrique est descendu jusqu'à 20. ¹

LA FORMOL-GÉLIFICATION DU SÉRUM AU COURS DU NAGANA EXPÉRIMENTAL DU CHIEN

Un procédé de diagnostic des trypanosomiasés, très vanté par nombre d'expérimentateurs, pour les espèces autres que le chien qui nous retint dans notre étude et que nous avons pensé adapter au chien, est la formol-gélification.

C'est d'abord à la suite des travaux de PAPACOSTAS et GATÉ sur la formol-gélification des sérums normaux et pathologiques, que PLANTUREUX, en 1923, expérimentant la formol-gélification avec des sérums de dromadaires atteints de debab, constata que le sérum de ces animaux infectés de trypanosomes se prenait en gelée dans les trois jours, sous l'action du formol (formol du commerce à 40 %) et que le traitement de la maladie gênait ou annihilait la réaction. Il conclut donc à une épreuve spécifique au debab chez les dromadaires, il en fit une méthode de diagnostic.

La technique consiste en l'addition de 11 gouttes de formol dans 1 centimètre cube de sérum contenu dans un tube à hémolyse ; la réaction est dite positive si le sérum se gélifie.

HORNBY, la même année, étudiant la formol-gélification du sérum de bovidés sains, observa une réaction positive.

VAN SACEGHEM reprenant les expériences d'HORNBY, aboutit à la même conclusion, aussi bien en partant du sérum normal normal que du sérum citraté.

M. le Professeur NICOLAS s'est beaucoup attaché à montrer que d'une façon générale la gélification des sérums par le formol était un phénomène banal, dépourvu de toute spécificité et de toute valeur diagnostique.

Cependant, inspiré de cette donnée que le sérum du chien

se gélifiait mal en présence de formol, nous tentions de réaliser la formol-gélification du sérum des animaux trypanosomés.

De même qu'HORNEY, VAN SACEGHEM et NICOLAS, nous avons observé une bonne réaction positive du sérum normal du chien ; les résultats furent identiques soit après addition de formol dilué ou de citrate de soude (taux de 8 %) au sérum qu'il s'agisse d'animaux sains ou naganés.

Nous concluons donc que la réaction de la formol-gélification ne peut pas être utilisée dans le diagnostic du nagana du chien.

LA RÉSISTANCE GLOBULAIRE AU COURS DU NAGANA EXPÉRIMENTAL DU CHIEN

La présence des trypanosomes dans le sang, les altérations qu'ils y provoquent nous ont amené à étudier la résistance globulaire.

On sait à la lumière de l'expérience classique de DUTROCHET, que lorsqu'une cellule baigne dans un liquide, qui n'est pas isotonique par rapport à son protoplasma, il s'établit un courant endosmométique de la solution hypotonique vers la solution hypertonique ; si les deux milieux sont isotoniques, aucun courant n'a lieu.

La résistance globulaire peut donc être évaluée, en mettant des hématies en présence de solutions salines, à différents taux de concentration.

Si dans une série de tubes contenant des solutions de concentrations décroissantes on ajoute une goutte de sang, on dira que la résistance globulaire est minima dans le tube où à une concentration assez forte de la solution correspond une légère hémolyse de quelques globules rouges les plus altérables ; et on dira que la résistance globulaire est maxima dans le premier tube où l'hémolyse est totale et correspond à la solution de concentration la plus faible. C'est le taux de concentration de la solution, déterminé à l'avance, qui sert à noter la résistance du globule.

Des deux méthodes de détermination dont l'une utilise le sang total et la seconde les globules lavés, nous nous sommes toujours servi de la première qui est plus simple, d'ailleurs, les résultats sont indépendants de la méthode employée.

Technique. — Le matériel nécessaire est le suivant :

Un porte tube,

Vingt petits tubes de verre de 5 centimètres environ de haut et de 1 centimètre environ de diamètre, stérilisés et rigoureusement secs,

Deux pipettes à boule,

Une seringue et une aiguille stérilisées et sèches,

Une solution stérilisée de chlorure de sodium à 9/1000,

Un flacon d'eau distillée stérilisée.

Avec une pipette à boule ou avec une seringue de verre on aspire une certaine quantité de la solution de chlorure de sodium à 9/1.000 et on fait tomber :

Dans le premier tube : 18 gouttes ;

Dans le deuxième tube : 17 gouttes, etc., etc. ;

Dans le dix-huitième tube : 1 goutte.

Avec la deuxième pipette ou avec une seringue bien lavée, on met :

Dans le premier tube : 0 goutte d'eau distillée ;

Dans le deuxième tube : 1 goutte d'eau distillée, etc. ;

Et dans le dix-huitième tube : 17 gouttes.

On obtient ainsi (Voir tableau ci-après) :

Ceci étant disposé, on procède au prélèvement du sang, il faut une vingtaine de gouttes de sang que l'on recueille avec une seringue et une petite aiguille bien sèches (pour éviter le phénomène d'hémolyse déterminé par l'eau). Le sang est recueilli à la saphène, on en laisse tomber une goutte dans chacun des tubes et on agite aussitôt pour mélanger.

On attend au moins une heure pour que les globules se soient déposés.

On constate alors une série de teintes progressivement plus intenses : liquide incolore pour les premiers tubes dans lesquels l'hémolyse n'a pas eu lieu, coloration jaune dans l'un des tubes où l'hémolyse a commencé. Dans les tubes suivants la teinte devient rose de plus en plus intense pour devenir

rouge cerise dans les derniers où l'hémolyse est de plus en plus intense.

Le premier de ces derniers tubes, dans lequel il n'y a plus de culot rouge, représente le tube où l'hémolyse est totale.

Le titre de la solution contenue dans chaque tube indique le degré de la résistance globulaire.

	Solution de NaCl à 9/1.000°	Eau distillée	Titre
1 ^{er} tube	18 gouttes	0 goutte	9
2 ^e —	17 —	1 —	8.5
3 ^e —	16 —	2 —	8
4 ^e —	15 —	3 —	7.5
5 ^e —	14 —	4 —	7
6 ^e —	13 —	5 —	6.5
7 ^e —	12 —	6 —	6
8 ^e —	11 —	7 —	5.5
9 ^e —	10 —	8 —	5
10 ^e —	9 —	9 —	4.5
11 ^e —	8 —	10 —	4
12 ^e —	7 —	11 —	3.5
13 ^e —	6 —	12 —	3
14 ^e —	5 —	13 —	2.5
15 ^e —	4 —	14 —	2
16 ^e —	3 —	15 —	1.5
17 ^e —	2 —	16 —	1
18 ^e —	1 —	17 —	0.5

Si l'hémolyse commence dans le tube 4,5 pour être totale dans le tube 3, on dira que la résistance globulaire est de 4,5 (ou de 0,45 si l'on considère la quantité de chlorure de sodium pour cent et non pour mille) et qu'elle s'étend jusqu'à 3 (ou 0,30 ce qui peut encore s'exprimer en disant que la résistance minima est de 4,5 ou 0,45 et que la résistance maxima est de 3 ou 0,30.

DETAIL DE NOS OBSERVATIONS

Nous ne retiendrons que trois de nos observations relatives à la résistance globulaire :

EXPÉRIENCE N° I. — Chien berger allemand, adulte, 13 kgr. 500, est inoculé le 31 décembre 1930. La résistance globulaire a été déterminée de façon irrégulière à certains jours de l'évolution du processus morbide.

Résistance globulaire normale.

Résistance maxima : 2,5.

Résistance minima : 4.

Résistance globulaire pendant l'évolution de la maladie :

Le 3 janvier 1931 :

Résistance maxima : 2,5.

Résistance minima : 3,5.

Température : matin, 40°3 ; soir, 40°2. — Nombre de trypanosomes par champ : 25.

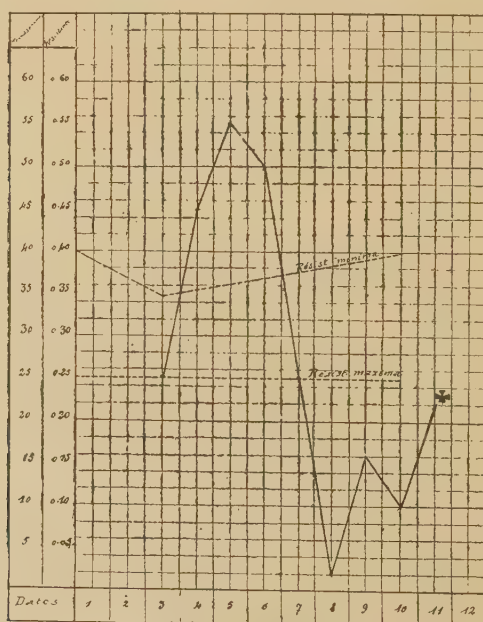
Le 10 janvier 1931 :

Résistance maxima : 2,5.

Résistance minima : 4.

Température : matin, 40°7 ; soir, 40°. — Nombre de trypanosomes : 10.

GRAPHIQUE DE L'EXPÉRIENCE N° I.



En trait plein : Variations du nombre de parasites.

En pointué : Variations de la résistance globulaire (maxima et minima).

EXPÉRIENCE N° IV. — Chien fox-terrier, trois ans, 16 kgr. 500, inoculé le 28 janvier 1931, les mesures de la résistance globulaire ont donné les résultats suivants :

Résistance globulaire normale :

Résistance maxima : 2,5.

Résistance minima : 3,5.

Nous avons négligé de relever les mesures de la résistance, la température, avant le 30, date à laquelle apparaissent les trypanosomes dans le sang périphérique.

Résistance globulaire pendant le cours de la maladie :

Le 30 janvier 1931 :

Résistance maxima :

Résistance minima :

Température : 39°8. — Nombre de trypanosomes : 1.

Le 31 janvier :

Résistance maxima : 3,5.

Résistance minima : 4,5.

Température : 40°4. — Nombre de trypanosomes : 3.

Le 1^{er} février :

Résistance maxima : 4.

Résistance minima : 5.

Température : 40°. — Nombre de trypanosomes : 7.

Le 2 février :

Résistance maxima : 3,5.

Résistance minima : 5.

Température : 40°. — Nombre de trypanosomes : 40.

Le 3 février :

Résistance maxima : 3,5.

Résistance minima : 5.

Température : 39°4. — Nombre de trypanosomes : 10.

Le 4 février :

Résistance maxima : 3,5.

Résistance minima : 5.

Température : 38°3. — Nombre de trypanosomes : 3.

Le 5 février :

Résistance maxima : 3,5.

Résistance minima : 5.

Température : 38°3. — Nombre de trypanosomes : 3.

Le 6 février :

Résistance maxima : 4.

Résistance minima : 5.

Température : 38°8. — Nombre de trypanosomes : 12.

Le 7 février :

Résistance maxima : 3,5.

Résistance minima : 4,5.

Température : 39°2. — Nombre de trypanosomes : 30.

Le 8 février :

Résistance maxima : 3,5.

Résistance minima : 4,5

Température : 39°2. — Nombre de trypanosomes : 22.

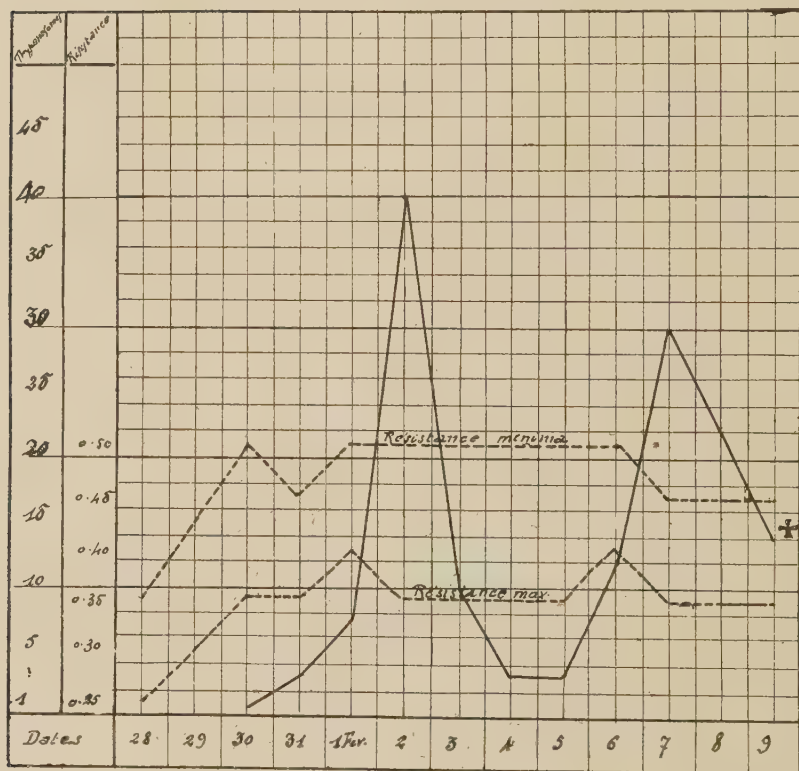
Le 9 février (hémoglobinurie) :

Résistance maxima : 3,5.

Résistance minima : 4,5

Température : 39°2. — Nombre de trypanosomes : 14.

GRAPHIQUE DE L'EXPÉRIENCE N° IV.



En trait plein : Variations du nombre de parasites.

En ponctué : Variations de la résistance globulaire (maxima et minima).

EXPÉRIENCE N° V. — Chien adulte, race barbet, 15 kgr., est inoculé le 23 janvier 1931 et avec *Trypanosoma Brucei*.

Le 23 janvier. — Résistance globulaire normale :

Résistance maxima : 3.

Résistance minima : 4.

Le 24 janvier :

Résistance maxima : 3.

Résistance minima : 5.

Température : 39°4. — Nombre de trypanosomes : 0 (période d'incubation).

Le 25 janvier :

Résistance maxima : 2.

Résistance minima : 5.

Température : 39°1. — Nombre de trypanosomes : 0.

Le 26 janvier :

Résistance maxima : 2,5.

Résistance minima : 4.

Température : 40°. — Nombre de trypanosomes : 1.

Le 27 janvier :

Résistance maxima : 2.

Résistance minima : 4.

Température : 40°3. — Nombre de trypanosomes : 3.

Le 28 janvier :

Résistance maxima : 2,5.

Résistance minima : 4.

Température : 40°4. — Nombre de trypanosomes : 5.

Le 29 janvier :

La résistance globulaire n'est pas déterminée.

Le 30 janvier :

Résistance maxima : 3,5.

Résistance minima : 5,5.

Température : 40°4. — Nombre de trypanosomes : 10.

Le 31 janvier :

Résistance maxima : 3,5.

Résistance minima : 5.

Température : 39°9. — Nombre de trypanosomes : 14.

Le 1^{er} février :

Résistance maxima : 3,5.

Résistance minima : 5.

Température : 40°5. — Nombre de trypanosomes : 3.

Le 2 février :

Résistance maxima : 4.

Résistance minima : 5,5.

Température : 38°6. — Nombre de trypanosomes : rares.

Le 3 février :

Résistance maxima : 3,5.

Résistance minima : 5.

Température : 38°8. — Nombre de trypanosomes : 0.

Le 4 février :

Résistance maxima : 4.

Résistance minima : 5,5.

Température : 39°2. — Nombre de trypanosomes : 1.

Le 5 février :

Résistance maxima : 4.

Résistance minima : 5.

Température : 39°7. — Nombre de trypanosomes : 2.

Le 6 février :

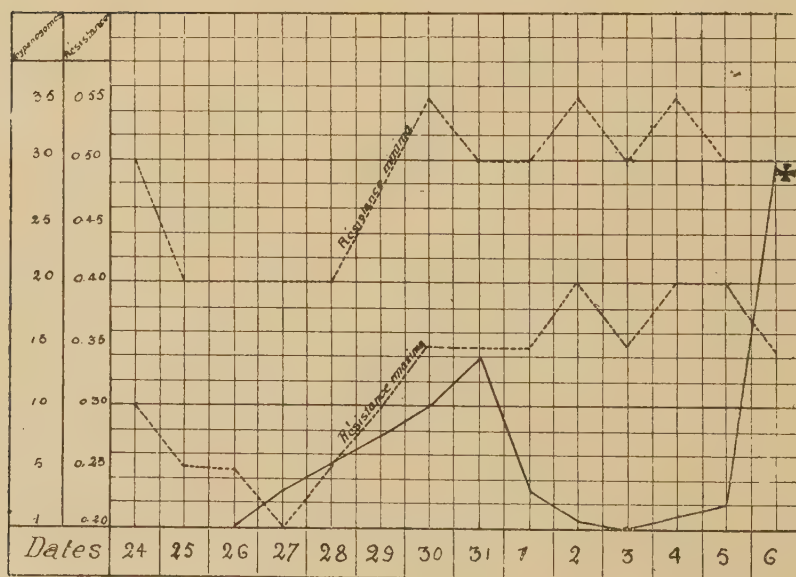
Résistance maxima : 3,5.

Résistance minima : 5.

Température : 39°4. — Nombre de trypanosomes : 30.

L'animal est mort dans la nuit du 6 au 7.

GRAPHIQUE DE L'EXPÉRIENCE N° V.



En trait plein : Variations du nombre de parasites.

En trait pointillé : Variations de la résistance globulaire (maxima et minima).

Pour faciliter la lecture des graphiques et la comparaison entre les courbes de résistance (maxima et minima) et la courbe de trypanosomes, nous n'avons pas rapporté les différents points de la courbe thermique.

En résumé, si nous interprétons les résultats que nous fournissent les différents graphiques, nous déduirons que dans l'expérience I, la résistance globulaire n'a pas varié au cours de l'infection ; mais les courbes des expériences IV et V accusent une légère augmentation de la résistance globulaire.

L'ÉPREUVE DE LA GLYCURONURIE DANS LE NAGANA DU CHIEN

La constance de l'hypertrrophie et de la décoloration du foie dans les autopsies d'animaux naganés nous a amené à penser qu'il pouvait exister de la dégénérescence de l'organe hématopoïétique. Sur les encouragements apportés par notre ami LINZAU, qui a consacré à cette étude sa thèse de doctorat nous avons tenté de la réaliser dans la trypanosomiase.

On sait que le foie est doué de la fonction antitoxique qui se révèle très variée ; parmi cette multiplicité, il en est une à laquelle le Professeur ROGER a attaché une grande importance : c'est la fonction glycuronique.

STEJSKAL et GRÜNWDAL il y a vingt ans, le professeur ROGER et ses élèves réalisèrent la glycuronurie provoquée et en firent une méthode d'exploration fonctionnelle du foie.

Elle fut appliquée en médecine humaine, et notre confrère LINZAU eut le mérite d'essayer de fixer ses applications dans la médecine canine.

Des observations des expérimentateurs qui se sont occupés de la question, il semblerait résulter que le foie ne soit pas le seul organe fabriquant l'acide glycuronique, comme le prétendent le Professeur ROGER et ses élèves ; « son action se fait sentir sur les conjugués glycuroniques que lui apporte le sang ; que cette action est en raison inverse de l'état de santé de l'organe, action que nous expliquons par la présence de corps modificateurs prenant naissance dans le foie lésé. Ces corps modifieraient la nature chimique de l'acide glycuronique et ce sont ces modifications qualitatives que DESTRÉE et VAN DOOREN ont mis en évidence par leur procédé » (LINZAU).

Nous avons utilisé le procédé DESTRÉE et VAN DOOREN (épreuve qualitative).

La méthode donne des résultats, nous avons obtenu des réactions positives ; mais, par contre, elle est restée muette dans des cas où il existait des lésions apparentes d'insuffisance hépatique ; il faut aussi avouer que jamais nous n'avons réalisé le contrôle histologique, en pratiquant des coupes du viscère suspect.

Il restait une autre méthode d'exploration fonctionnelle du foie, c'est le procédé par le rose bengale (tétra-iodotétrachlorofluoresceine) dont l'application à la clinique canine a été préconisée par Maurice PANISSET, à la suite des remarquables travaux de Noël FIESSINGER et du docteur Henri WALTER, basés sur ce qu'ils ont appelé : « la fonction chromagogue » du foie ; nous n'avons pas eu le temps de l'expérimenter, elle est susceptible d'être utilisée avec profit.

INFECTIONS ASSOCIÉES

Nous avons voulu voir si une maladie intercurrente pouvait exercer une action antagoniste dans le Nagana expérimental du chien.

NISSLE a remarqué que l'injection intrapéritonéale d'une culture de bacillus prodigiosus est capable de faire disparaître les trypanosomes d'un rat infecté de nagana.

THOMAS et BREINL n'ont obtenu qu'un certain retard dans l'évolution de la trypanosomiase en tentant de reproduire expérimentalement l'antagonisme entre trypanosomes et diverses bactéries.

TRAUTMANN a expérimenté sur des souris naganées ; il a étudié l'action perturbatrice exercée par les spirochètes (sp. Duttoni) ; il a vu qu'il y avait antagonisme réciproque ; cependant, il s'est présenté des cas où les deux infections ont évolué normalement. Pour lui, l'antagonisme était moins accusé lors des inoculations simultanées.

Par contre, des expériences bien conduites également ont conclu à l'inexistence d'antagonisme réciproque sur le nagana par l'une quelconque des maladies infectieuses. C'est ainsi que RODET, M^{lle} RUBINSTEIN et BADER n'ont pas obtenu de modifications des trypanosomiasés par les injections de bacille d'Eberth ou de bactériémie charbonneuse chez les cobayes naganés, injections sous-cutanées de streptocoques chez des chiens et des lapins.

Nos observations n'ont porté que sur le cancer (cause inconnue), la maladie des jeunes chiens (virus filtrable) et le charbon bactérien.

Cancer

OBSERVATION. — Chien berger allemand ; poids, 15 kgr.

Animal cachectique, suspect de tuberculose, mais le diagnostic n'est pas confirmé ni par la réaction à la tuberculine, ni par la déviation du complément.

Inoculé le 12 janvier 1931 avec *Trypanosoma Brucei*, l'animal est trouvé mort dans la nuit du 15 au 16 janvier.

Son état cachectique s'était accentué, atteignant même l'étisie.

Autopsie. — La rate est normale en aspect et en volume, le foie est globuleux.

L'examen des viscères a décelé la présence de métastases analogues à des lésions tuberculeuses ; mais l'examen bactérioscopique a été négatif, et la présence des métastases nous a conduit à poser le diagnostic de cancer.

En définitive, nous ne pouvons pas parler d'antagonisme du cancer à l'égard du nagana ; il semblerait plutôt que l'évolution de l'infection à *Trypanosoma Brucei* ait été hâtée, si l'on compare avec les témoins.

Maladie des jeunes chiens

En fin décembre 1930, un jeune chien malade, poids 9 kgr. 500, nous est abandonné.

Il est inoculé le 31 décembre 1930 avec *Trypanosoma Brucei*.

La température s'élève rapidement au-dessus de 40°, comme dans la période d'incubation du nagana considéré isolément.

Les parasites apparaissent dans le sang périphérique le 3 janvier 1931 ; l'animal est trouvé mort le 5, ayant succombé dans la nuit du 4 au 5. Poids : 8 kgr. 500.

Autopsie. Le foie pèse 320 grammes, la rate 30 grammes.

Le poumon présente des zones d'hépatisation, et la trachée est le siège d'une réaction inflammatoire, séquelles de la maladie de Carré (forme pulmonaire).

Il semble que le dénouement fatal ait été précipité.

Charbon bactérien

Nous avons essayé de vaincre l'état réfractaire du chien vis-à-vis de la bactéridie charbonneuse, pensant créer chez cet animal un état de moindre résistance susceptible de laisser évoluer le charbon et de voir si l'infection ainsi créée serait à son tour capable de modifier l'infection à *Trypanosoma Brucei*.

Voici ce que disent NOCARD et LECLAINCHE au sujet de l'infection charbonneuse chez le chien :

« Les carnassiers opposent à la maladie une résistance considérable ; il existe cependant quelques exemples de charbon accidentel chez le chien. »

Nous avons utilisé de grandes quantités de virus ; le chien a toujours résisté à l'infection charbonneuse, et le nagana a suivi son évolution normale.

DETAIL DES EXPERIENCES

OBSERVATION I. — Chienne, 16 kgr., inoculée le même jour (le 6 janvier 1931, en injections sous-cutanées avec *Trypanosoma Brucei* et 3 centimètres cubes de culture de charbon bactérien (la quantité a été répartie en plusieurs points de la surface du corps).

L'animal meurt le 21 janvier, après avoir présenté des crises épileptiformes.

L'évolution a été de 12 jours.

Autopsie. — Le poids de la rate est de 185 grammes, l'organe est hypertrophié, la pulpe est fluide ; le foie pèse 610 grammes.

Examen bactériologique. — La réaction d'Ascoli est négative, l'examen bactérioscopique (colorations de Gram et de M. Fadyean) n'a rien donné.

Lesensemencements sur gélose et dans bouillon ordinaire n'ont pas décelé la présence de la bactéridie de Davaine ; le bactérium Coli, très commun chez les animaux a poussé sur ces milieux de culture.

OBSERVATION II. — Chien fox-terrier, infecté de trypanosomes et inoculé avec 3 centimètres cubes de culture-bouillon de charbon en

injection sous-cutanée en un seul point du corps le 5 janvier 1931.

La trypanosomiase a évolué normalement, l'incubation ayant duré trois jours et la mort étant survenue le 18 janvier, soit une durée d'évolution de 13 jours.

Les examens bactérioscopique et bactériologique faits pour rechercher le bacillus anthracis ont été négatifs.

OBSERVATION III. — Chien berger allemand est inoculé le 5 janvier 1931 avec *Trypanosoma Brucei*.

Le 8 janvier, les trypanosomes apparaissent dans le sang périphérique ; l'animal présente les symptômes du nagana.

Le 10, les examens du sang décèlent la présence des parasites en grand nombre dans le sang périphérique.

L'animal reçoit 5 centimètres cubes de bouillon d'une culture de bactéridie charbonneuse en injection intrapéritonéale.

Le 11, le chien fait des crises épileptiformes, le sang est riche en trypanosomes ; meurt la nuit du 11 au 12, soit moins de 48 heures après l'inoculation de charbon.

Autopsie. — Les viscères sont confectionnés, la vessie est remplie d'urine non teintée, la rate n'est pas diffluyente.

La réaction d'Ascoli (thermo-précipitation) est négative ; les examens bactérioscopiques et bactériologiques sont négatifs.

Durée d'évolution : 7 jours ; l'animal n'a pas succombé au charbon.

De ces expériences, il est difficile de conclure à l'antagonisme des trypanosomes du Nagana par rapport à la bactéridie charbonneuse ; nous ne pouvons que dire que le chien a résisté à l'infection charbonneuse, dans les conditions où nous avons opéré.

Nous avons poursuivi nos expériences du charbon expérimental chez le chien et nous avons pu réaliser l'infection par l'injection intradermique d'un demi à 1 centimètre cube de bouillon-culture, conformément à la théorie de BESREDKA ; cette inoculation détermine une réaction à laquelle l'animal peut résister ; il serait donc intéressant de reprendre cette étude.

Nous aurions voulu observer l'évolution simultanée d'une maladie parasitaire endoglobulaire (piroplasmose) et d'une maladie parasitaire exoglobulaire (trypanosomiase) ; nous n'avons pas été à même de réaliser les expériences nécessaires.

DEUXIÈME PARTIE

TRAITEMENT CURATIF ET PRÉVENTIF ESSAI SUR LE MODE D'ACTION DU 205 BAYER-309 FOURNEAU

Nous avons expérimenté exclusivement avec le 205 Bayer-309 Fourneau, encore appelé, en France Moranyl (1), en Allemagne Germanine ; le produit a été utilisé pur, sans mélange d'aucun autre produit trypanocide.

Etant donné le prix élevé de ce médicament, l'emploi pour de grands animaux et dans des troupeaux nombreux nécessiterait des dépenses considérables, aussi a-t-on cru devoir réserver le Moranyl à la médecine humaine et l'on délivre, pour l'usage vétérinaire, sous le nom de Naganol, du Moranyl additionné d'une petite quantité de tryponorouge, dont l'action trypanocide a été mise en évidence par MESNIL et NICOLLE.

Il n'aurait pas été sans intérêt de fixer la valeur thérapeutique de Naganol, il ne nous a pas été possible de faire cette étude ; cependant, nous avons traité avec du Naganol un chien atteint de l'infection à *Trypanosoma Brucei* ; le résultat a été satisfaisant, mais nous ne saurions tirer une conclusion de cette seule observation.

C'est pour apporter notre contribution à l'étude du 205-309 que nous avons entrepris quelques recherches sur son action préventive et curative dans le nagana du chien.

(1) Le produit a été mis obligeamment à notre disposition par la Société Parisienne d'expansion chimique (Poulenc Frères, Usines du Rhône).

LE 205 BAYER-309 FOURNEAU

C'est en 1920 que parut le Bayer 205. Son pouvoir trypanocide exceptionnellement remarquable autant que les précautions prises pour garder secrète la formule et la fabrication de ce corps, attirèrent tout de suite l'attention.

Le rapport chimiothérapique $\frac{C}{T}$ affirmé par les fabricants égal à 1 pour 150 ou 1 pour 200 (C étant la dose curative et T la dose tolérée) parut à tous invraisemblable parce que, dans la série arsenicale, on ne pouvait que péniblement arriver à la proportion $\frac{C}{T} = 1/10$. Chimiquement, on ne savait rien de ce produit, sauf qu'il ne renfermait ni arsenic, ni mercure, ni antimoine.

Toutefois, on remarqua que, depuis 1921, une série de corps découverts dans les laboratoires de la Farbenfabrik Bayer étaient étiquetés comme trypanocides. C'étaient tous des urées complexes issues de certaines amides de l'acide aminonaphthalène sulfonique sur lesquelles on avait fixé un reste aminobenzoïque. De cette condensation, sous le phosgène, étaient nées ces urées complexes et parmi elles le 205.

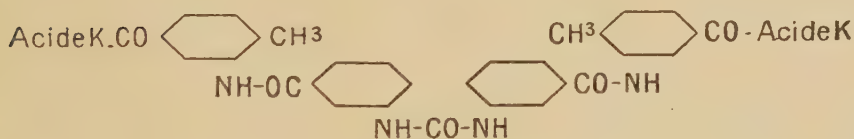
Des formules furent publiées qui n'avaient d'autre but que d'égarer les chercheurs. Elles mirent en tout cas en vedette le fait que la molécule du 205 était complexe.

Une de ces formules, peut-être exacte du 205, est la suivante :

Les premiers essais de HANDEL et JOETTEN montrèrent la puissance trypanocide du 205 Bayer dans les infections à Try-

panosoma Brucei, equiperdum, equinum, congoleuse, rhodensiense... Ils fixèrent le coefficient thérapeutique à 1/60.

FOURNEAU entreprit de découvrir la formule restée cachée du 205. Un brevet Bayer décrivait un corps sorti de la réaction soit de l'acide p. aminobenzoïque, soit de l'acide m. amino-naphtolsulfonique 1, 8.3.6. (acide H). FOURNEAU partit de cette réaction, mais n'obtint pas de résultat. Du moins retira-t-il de son effort cette notion que l'acide parabenzoïque devait céder le pas au méta. FOURNEAU reprit un nouveau départ avec l'acide amino-naphtalène sulfonique 3.6.8., qu'il dénomma l'acide K., et c'est sur lui qu'il condensa successivement une, deux puis trois molécules de l'acide retenu le m. amino-benzoïque, le produit avec deux molécules se montra supérieur aux deux autres. Une addition à ce noyau, celle d'un acide p. méthyl amino-benzoïque, donna une urée plus active,

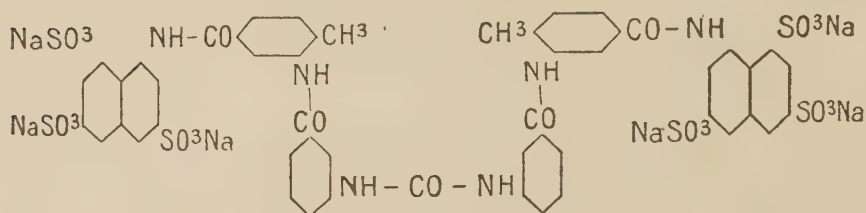


dont le rapport C/T pour la souris devenait 1/12. Mais cette valeur était très loin de celle du 205.

A ce point de ces recherches, une remarque frappe FOURNEAU, c'est qu'un acide amino 4.6.8. naphtalène disulfonique noté comme ayant engendré un produit uréique actif, même en des dilutions très faibles, se voyait passé sous silence dans tous les autres brevets Bayer, depuis la publication de la découverte du 205, comme s'il était craint que sa connaissance ne mit des chercheurs sur la bonne piste.

FOURNEAU choisit donc cet acide qu'il dénomma acide B., et immédiatement remarqua l'activité de ses dérivés. Alors, par un trait de génie, il ajouta à l'urée de l'acide méta-amino

benzoyl méta-amino benzoïque, produit à toxicité faible, un reste de méthyl qu'il fixa sur le premier acide du noyau, l'acide amino-benzoyl, et obtint la formule suivante :



Le 309 venait de naître l'égal par ses coefficients du 205, C/T montait à 1/160 pour la souris.

ÉTUDE DE LA TOXICITÉ DU 205 BAYER-309 FOURNEAU POUR LE CHIEN

Nous avons vu que le coefficient chimiothérapique du 205-309, établi par BAYER et par FOURNEAU était de 1/160 pour la souris.

L. LAUNOY, P. NICOLLE et M^{lle} PRIEUR, étudiant la toxicité de ce produit pour le chat, a vu que cet animal supportait bien 0 gr. 50 en injection sous-cutanée.

FATHY, opérant sur des chiens, a pu leur injecter impunément sous la peau jusqu'à 0 gr. 70 par kgr.

Reprenant cette étude chez cet animal, nous avons administré le médicament par la voie intraveineuse.

Voici le détail des expériences :

EXPÉRIENCE L. — Chien fox-terrier, poids : 7 kgr., reçoit dans la veine 0 gr. 80 de 205-309 par kgr. de son poids, le 15 janvier 1930.

Aussitôt l'injection terminée, le facies de l'animal témoigne de l'anxiété et de la douleur ; les muqueuses sont pâles. Le chien expulse des excréments sanguinolents, puis du sang en nature.

Il y a de la polypnée, des épreintes ; il vomit le sang.

Deux heures après l'injection, la température s'est abaissée à 36°, le corps se refroidit.

La coagulabilité du sang, qui, chez le chien normal, s'effectue entre 4 et 7 minutes, n'était pas encore complète après huit heures.

La mort survient 6 heures après l'intervention.

L'autopsie permet de voir de la congestion intestinale intense, et la présence de sang dans le tube digestif, surtout dans l'estomac.

Le foie est noirâtre, le rein est fortement congestionné.

EXPÉRIENCE LV. — Loulou batardé, poids 7 kgr. 500, reçoit en injection intraveineuse 0 gr. 50 par kgr.

L'injection est à peine terminée que l'animal présente de la nausée, du ptyalisme, des vomissements. Il éprouve de la difficulté à respirer. Son allure est ataxique.

Environ une heure après, il a de l'hématémèse, une diarrhée sanguinolente et bientôt rejette du sang par l'anüs.

La mort est survenue moins de 12 heures après l'injection.

Les lésions sont les mêmes que dans les expériences précédentes ; hémorragie interne, congestion des viscères (foie noirâtre, pétéchies sur le rein et l'intestin).

EXPÉRIENCE LVIII. — Chien, poids 10 kgr. 200, reçoit, le 29 janvier 1930, 0 gr. 40 par kgr. en injection intraveineuse.

Quelques instants après l'injection, l'animal a du ptyalisme, des vomissements, de la pollakiurie, il défèque.

Le lendemain, la température s'élève à 39°8. L'urine était normale avant l'injection, l'analyse décèle la présence d'albumine, d'hémoglobine et des pigments biliaires.

Le 31 janvier 1930, la température est de 38°7. Jusqu'aux 1^{er} et 2 février, nous avons noté de l'inappétence.

L'animal est mort le 3 février.

A l'autopsie, nous avons relevé de la congestion diffuse de la muqueuse intestinale, des lésions de néphrite, et la congestion du foie.

Ajoutons qu'un autre chien qui avait reçu la même dose, c'est-à-dire 0 gr. 40 par kgr. est mort le jour même de l'injection après avoir présenté les mêmes symptômes que nous avons mentionnés dans les observations précédentes ; les lésions à l'autopsie étaient aussi identiques.

EXPÉRIENCE LX. — Chien, poids 25 gr., reçoit le 16 octobre 1931, dans la veine, 0 gr. 40 de 205-309 par kgr.

Quelques instants après l'injection, l'animal a vomi, et est demeuré triste pendant les premières heures qui ont suivi l'administration du médicament.

Les jours suivants, nous avons noté de l'inappétence, de la prostration.

Les excréments étaient sanguinolents, l'état de faiblesse s'est accentué de jour en jour et l'animal a succombé le 28 octobre.

L'autopsie révèle des lésions de gastrite hémorragique, de la dégénérescence et de l'hypertrophie du foie, de la rate, de la congestion rénale.

EXPÉRIENCE LXIII. — Chien, poids 16 kgr. 500, reçoit le 10 décembre 1930 0 gr. 20 de 205-309.

L'animal a bien supporté l'injection. Il n'y a pas d'albuminurie.

Par la suite, l'on note des alternatives de santé et de maladie ; dès le 16 l'appétit disparaît, l'animal s'amaigrit, son état général s'aggrave progressivement et le chien a succombé le 20.

Les lésions sont en tous points comparables à celles obtenues précédemment.

EXPÉRIENCE LXIV. — Chien, poids 13 kgr., reçoit, le 28 novembre 1931, 0 gr. 15 de 205-309 par kgr.

Aussitôt l'injection terminée, l'animal urine, bave et fait des efforts pour vomir.

Cinq minutes après, il y a expulsion d'excréments diarrhéiques, de la polypnée, de la dyspnée.

Le 30 novembre 1931, l'appétit est conservé.

Le 10 décembre 1931, l'animal a toutes les apparences de la santé.

Brusquement, à partir du 14, l'appétit diminue, le chien s'affaiblit et meurt le 16.

A l'autopsie, l'on retrouve les mêmes lésions déjà signalées plus haut.

EXPÉRIENCE LXV. — Chien, poids 15 kgr., reçoit dans la veine 0 gr. 10 de 205-309, le 28 novembre 1931.

L'animal a uriné cinq minutes après l'injection. Il paraît anxieux, fait de la diarrhée, puis tout rentre dans l'ordre.

Nous n'avons jamais observé par la suite aucune modification dans ses habitudes ; il a conservé toutes les apparences de la santé.

Il semble en définitive que la dose de 0 gr. 10 par kgr. ait été bien supportée.

EXPÉRIENCE LXVI. — Chien, poids 8 kgr. 500, reçoit dans la veine 0 gr. 10 de 205-309 par kgr. de poids vif, le 21 janvier 1932.

L'animal ne présente aucun trouble, l'appétit est conservé ; il en est de même de son activité.

Le coefficient chimiothérapique (activité trypanocide) C/T pour le chien, se trouve abaissé à 1/20, 0 gr. 005 étant la dose curative et 0,10 la plus petite dose toxique. Cet abaissement n'est pas dû à la toxicité réelle du 205 Bayer-309 Fourneau pour cet animal ; il faut attribuer cette action, comme d'ailleurs semblent en témoigner ces expériences, à ce que le médicament détermine, en injection intraveineuse, un « choc » chez le chien qui est hypervagotonique ; il est à signaler d'autre part que le 205-309 s'est avéré un anticoagulant puissant, *in vivo*.

TRAITEMENT CURATIF DU NAGANA EXPÉRIMENTAL DU CHIEN PAR LE 205 BAYER-309 FOURNEAU

Ainsi que l'avaient déjà démontré les premiers essais de **HANDEL** et **JOETTEN**, les expériences de **FOURNEAU** et les nombreuses observations du laboratoire et de la pratique, le 205 Bayer-309 Fourneau s'est révélé comme un trypanocide puissant.

Nous avons expérimenté avec des doses de 0 gr. 001, 0 gr. 002, 0,0035 et 0,005 par kgr. de poids d'animal en une seule injection dans la veine ; parmi elles, seule la dose de 0,005 a exercé une action stérilisante quel que soit le moment de son emploi au cours de l'évolution de la maladie. Nous citerons, en effet, deux observations relatant l'efficacité de cette dose. La première rapporte le cas de guérison obtenue après traitement tout au début de l'infection ; la deuxième rapporte le cas d'un chien guéri alors que l'intervention a eu lieu au moment où la maladie semblait atteindre sa fin.

EXPÉRIENCE I. — Chien, poids 27 kgr. 500, est infecté le 9 décembre 1931.

Le 12, les examens décèlent la présence de trypanosomes dans le sang périphérique.

L'appétit diminue, l'animal s'amaigrit et est dans un état de prostration.

Le 16, le malade reçoit, en injection intraveineuse, 0 gr. 001 de 205-309 par kgr.

L'état de l'animal s'est amélioré par la suite, l'appétit est revenu, cependant, quelques protozoaires sont trouvés à l'examen du sang.

Le 23 l'appétit redevient capricieux, cet état persiste les jours suivants.

Le 25, l'animal a de l'œdème de la face ; l'œdème disparaît le lendemain pour se montrer à nouveau le 30 et 31.

La mort survient le 6 janvier 1932 ; l'animal ne pesait que 16 kgr. 600.

EXPÉRIENCE II. — Chien, poids 15 kgr. 500, est infecté le 9 décembre 1931. La durée d'incubation est normale et les symptômes observés sont communs aux trypanosomiasés.

L'animal reçoit le 16 décembre 0,002 de 205-309 en injection intraveineuse, par kgr. de poids.

L'état général de l'animal s'est amélioré, il mange et aboie ; les trypanosomes ont disparu quelque temps du sang périphérique, car les examens du sang faits le 26 décembre décèlent leur présence.

Le malade fait de l'œdème de la face le 25 ; l'œdème disparaît pour se montrer à nouveau les 30 et 31, puis le 6 janvier 1932.

La mort survient dans la nuit du 11 au 12 janvier 1932 ; l'animal pesait 10 kgr. 500.

A l'autopsie, le foie est hypertrophié, son poids était de 760 grammes ; il en était de même de la rate qui pesait 140 grammes.

EXPÉRIENCE III. — Chien berger allemand, poids 24 kgr., est infecté le 30 décembre 1931.

L'incubation est de 3 jours ; on note de l'inappétence et de l'amaigrissement.

L'animal reçoit le 8 janvier 1932, 0,0035 de 205-309 par kgr. de son poids.

Le 10, les examens ne décèlent pas de trypanosomes dans le sang périphérique ; l'animal est désormais gai et mange.

Le 18, le malade est bouffi, et l'on trouve des protozoaires en grand nombre dans les examens du sang.

La dose de 0,0035 n'a pas été efficace.

EXPÉRIENCE IV. — Berger de Bauge batardé, poids 15 kgr. 300, est infecté le 15 janvier 1931.

Le 19 janvier, les trypanosomes sont rares dans le sang périphérique, l'animal est traité par une injection intraveineuse de 0 gr. 005 de 205 Bayer-309 Fourneau par kgr.

Dès le lendemain, les parasites ont disparu ; nous notons l'augmentation du nombre des leucocytes.

La guérison s'est opérée ; aucune rechute n'a été enregistrée, le chien a été gardé en observation pendant un an.

EXPÉRIENCE V. — Chien fox, poids 7 kgr., est inoculé le 5 janvier 1931.

L'évolution du nagana est normale.

Le 18, les trypanosomes sont très nombreux dans la circulation périphérique ; nous notons, ce jour, de l'œdème de la face ; l'animal est très amaigri et affaibli ; il a de la polypnée. Il tombe dans le coma et semble n'avoir aucune notion des choses extérieures.

Il reçoit dans la veine 0 gr. 005 de 205 Bayer-309 Fourneau par kilogr.

Deux heures après l'injection, les examens du sang décèlent une hyperleucocytose ; le malade, bien que toujours en décubitus latéral, témoigne un peu plus d'énergie ; il élimine des excréments sanguinolents, l'eau qu'on lui présente est absorbée avec avidité.

Le 19 janvier, l'animal est debout, l'amélioration est sensible ; les parasites sont encore nombreux à 7 h. 30 et vers 16 h. 30 ils sont devenus rares.

A partir du 20, les trypanosomes ont complètement disparu de la circulation périphérique.

L'état général va en s'améliorant sans cesse, l'animal reprend sa gaieté et l'appétit.

L'animal a été gardé longtemps en observation et n'a jamais présenté de rechute.

Nous avons répété ces expériences sur d'autres sujets et nous avons toujours obtenu des résultats satisfaisants.

Les doses variant de 0 gr. 001 à 0 gr. 002 ont été insuffisantes pour produire la guérison ; mais comme le démontrent les observations I et II, elles ont prolongé la durée de l'infection.

La dose de 0 gr. 0035 s'est avérée insuffisante (observation III).

La dose de 0 gr. 005 de 205 Bayer-309 Fourneau a stérilisé nos malades ; il semble résulter que le médicament ait franchi la barrière méningée, chez le chien.

L. TANON et E. JAMOT qui ont étudié l'action du 205 Bayer-309-Fourneau dans la trypanosomiasc humaine, le considèrent comme un très bon trypanocide ; ils ont, cependant, vu que le 205-309 peut déterminer de l'albuminurie qui peut s'aggraver et entraîner la mort ; pour ces auteurs, le médicament ne ferait pas régresser les réactions méningées ; dans nos expériences, la dose curative n'a pas empêché de mourir deux chiens qui ont présenté des troubles de méningo-encéphalite. A part cette restriction, nous n'avons jamais noté d'accident

d'aucune sorte chez nos autres malades avec la dose curative ; il semble qu'ils aient très bien supporté le médicament bien qu'il ne soit pas rare d'observer, chez le chien sain en apparence, des lésions de néphrite chronique.

LA RÉSISTANCE DE *TRYPANOSOMA BRUCEI* CHEZ LE CHIEN A L'ACTION DU 205 BAYER-309 FOURNEAU

L'expérience nous a appris qu'une seule injection de cinq milligrammes de 205 Bayer-309 Fourneau par kgr. de poids d'animal exerçait une action stérilisante chez des chiens expérimentalement infectés de nagana, tandis que des sujets traités avec des doses de médicament inférieures présentaient des récidives.

La question se pose alors de savoir s'il est possible, chez ces animaux traités mais non guéris, d'obtenir la stérilisation de l'organisme par une ou plusieurs injections du même médicament à la dose curative. La réaction de l'organisme à cette nouvelle injection nous révélera, peut-être, l'influence sensibilisante de la première intervention.

EXPÉRIENCE LXX. — Chien berger allemand, poids 24 kgr., infecté le 30 décembre 1931, avec *Trypanosoma Brucei* (virus de l'Institut Pasteur).

Les parasites apparaissent dans le sang le 2 janvier 1932, après une durée d'incubation régulière.

L'animal reçoit, le 8 janvier, une injection intraveineuse (dose infra-curative) de 0 gr. 0035 de 205-309 par kgr. de poids vif.

On note une amélioration sensible de l'état général ; elle n'est d'ailleurs que passagère, car des examens du sang effectués le 18 janvier montrent de nombreux parasites dans la circulation périphérique.

Par la suite, l'on voit réapparaître le cortège de symptômes du nagana.

Le 20 janvier, une nouvelle injection de 205-209, à la dose curative de 0 gr. 005 par kgr est pratiquée.

Le 21, l'animal est abattu, son état général est à peine modifié.

Le 23, les œdèmes se manifestent de nouveau. Le malade s'affaiblit peu à peu ; il est trouvé mort le 27 janvier.

EXPÉRIENCE LXXI. — Chien berger, poids 26 kgr., inoculé le 6 décembre 1931 avec *Trypanosoma Brucei*.

L'incubation est de trois jours. On voit apparaître les symptômes habituellement observés au cours de l'infection.

L'animal reçoit, le 27, la dose infra-curative de 0 gr. 002 de 205-309 par kgr. de poids vif, en injection intraveineuse.

Il s'est opéré une amélioration sensible de l'état du malade ; cependant, les jours suivants, les examens du sang montrent des trypanosomes.

L'animal présente des alternatives de santé et de maladie ; il a parfois de l'inappétence, présente de temps en temps des œdèmes et de la prostration.

Le 16 janvier, le malade reçoit 0 gr. 005 (dose curative) de 205-309 par kgr. de poids vif.

Son état s'est sensiblement amélioré, il mange, aboie. Les examens du sang faits le 23 janvier 1932 sont positifs.

Dès le 24, l'appétit diminue sans cesse, chaque jour.

Le 27, le chien montre de l'œdème de la face.

L'animal est trouvé mort le 29 janvier 1932.

De ces expériences, il semble résulter que le parasite se soit accoutumé au 205 Bayer-309 Fourneau ; cette résistance expliquerait l'inefficacité des injections répétées de médicament ; il est à remarquer, en outre, que le chien n'a pas été sensibilisé au 205 Bayer-309 Fourneau après une première injection.

La chimiorésistance de *Trypanosoma Brucei*, et les accidents méningés susceptibles de se produire tardivement au cours de l'infection, montrent que l'on doit employer d'emblée la dose curative, fixée par les expérimentateurs ; il faut « frapper fort et vite ».

Ce principe est conforme à la théorie de la « thérapia stérilisans magna » émise par EHRLICH, dès le début de l'étude de la chimiothérapie.

ÉTUDE DE L'ACTION PRÉVENTIVE DU 205 BAYER-309 FOURNEAU DANS LE NAGANA EXPÉRIMENTAL DU CHIEN

La question de la prévention des maladies à trypanosomes ne devait pas manquer de préoccuper nombre de chercheurs pour l'intérêt considérable qu'elle présentait, car c'est de la solution de cet important problème que devait dépendre l'avenir des colonies dont le cheptel avait déjà tant souffert et qui se trouvaient aussi frappées quant à leur population, notamment en Afrique Equatoriale.

La prévention chimique a pu être réellement envisagée à partir des observations de MAYER et ZEISS. Ils ont vu, en effet, que les animaux qui avaient reçu une certaine quantité de 205 Bayer-309 Fourneau se montraient pendant un certain temps réfractaires à l'infection expérimentale par des trypanosomes pathogènes pour les espèces considérées.

Avant d'aborder cette étude, il est bon de fixer les idées et de définir la prévention ou prophylaxie chimique : « par prophylaxie chimique, dit M. LAUNOY, il faut entendre l'emploi d'une méthode qui, introduisant dans l'organisme sain une quantité relativement faible d'un produit chimique défini, provoque chez cet organisme un état réfractaire tel, que cet organisme soit à l'abri, pendant de longs mois, contre une affection déterminée. Autrement dit, il faut exiger de la prophylaxie chimique les caractéristiques qui sont celles de l'immunisation biologique, par l'emploi de vaccins. Ces caractéristiques sont :

injection de très petites quantités de produit actif, réactions organiques négligeables, immunisation certaine en milieu épidémique ou endémique, longue durée d'immunisation ».

A la nouvelle conception de la prévention chimique, l'auteur oppose l'ancienne conception, qui demande pour sa réalisation l'absorption régulière d'un composé chimique, ce qui n'est pas sans danger pour la santé de l'individu. « Cette prophylaxie chimique-ci est une prophylaxie à la journée, ou tout au plus à la petite semaine. Elle ne saurait rentrer dans le cadre de l'immunisation vraie telle que le bactériologiste conçoit celle-ci. »

A la faveur des heureux résultats fournis par les expériences de MAYER et ZEISS, les propriétés préventives du 205-309 furent mises en pratique en ce qui concerne la trypanosomiase humaine par VAN DEN BRANDEN, au Congo Belge ; les conclusions furent assez satisfaisantes, les individus injectés restant pour le moins, six mois en état réfractaire.

Des essais poursuivis dans les colonies françaises permirent à un des expérimentateurs, BOSSERT, de dire que le 205 Bayer-309 Fourneau possède des propriétés très réelles d'immunisation vis-à-vis de la trypanosomiase humaine.

Dans la médecine des animaux, les propriétés préventives du médicament se sont trouvées vérifiées pour *Trypanosoma Evansi* par L. LAUNOY ; AKAZOWA sur la souris, FATHY, OCHOA sur le chien, BAERMANN, BAKKER, RODENWALD et DOUVES pour le cheval.

Le Professeur LAUNOY et ses collaborateurs ont vérifié l'action préventive du 205-309 contre *Trypanosoma Brucei* pour la souris et le chat ; leurs résultats, pour la souris, sont reproduits dans le tableau qu'ils ont publié :

TRYPANOSOMA BRUCEI

Dose (en gr.) par voie veineuse pour une souris de 20 gr.	Prévention minima en jours.	Prévention maxima en jours.
0,000.05	0	3
0,000.1	3	5
0,000.2	»	10
0,000.3	10	16
0,000.4	25	35
0,000.5	25	35
0,000.6	31	35
0,000.8	»	41
0,001	61	»
0,0015	61	»
0,002	82	»
0,0025	110	»
0,004	120	»
0,005	110	130

Des expériences de LEROUX il résulte que le 205 Bayer-309 Fourneau jouit également de propriétés préventives dans l'infection à *Trypanosoma Brucei* des animaux de l'espèce bovine, et que la dose de 1 centigramme et demi en injection sous-cutanée a protégé contre des tentatives d'infection 10, 34 et même 44 jours après l'injection du médicament.

LAUNOY, NICOLLE et PRIEUR, qui ont bien étudié le nagana du chat, son traitement et sa prévention, ont montré que l'état réfractaire peut atteindre quatre à cinq mois pour une dose de 0 gr. 04, injectée par voie sous-cutanée et par kilogr.

Nous avons cherché à vérifier les propriétés préventives du 205-309 dans le Nagana du chien ; nous avons réalisé quelques expériences avec la dose de 0 gr. 005 par kgr., et en injection intraveineuse.

Nous rapportons deux de nos observations.

OBSERVATION I. — Chien, fox-terrier, poids 9 kgr. 200, reçoit le 11 janvier 1930, 0 gr. 005 de 205-309 par kgr. en injection intraveineuse.

L'animal est infecté le 27 janvier, soit 15 jours après. Les examens de sang pratiqués les jours suivants ont été négatifs et la température est demeurée normale.

L'observation du sujet s'est poursuivie pendant six mois ; le témoin a succombé à l'infection qui a duré 16 jours.

OBSERVATION II. — Malinois batardé, poids 24 kgr., reçoit le 8 janvier 1930, 0 gr. 005 par kgr.

Infecté le 8 février, c'est-à-dire un mois après l'administration du médicament, l'animal est mort le 21 mars 1930, soit 40 jours après l'inoculation.

La dose de 0 gr. 005 a préservé des chiens de l'infection à *Trypanosoma Brucei*, pendant quinze jours ; il est à remarquer, en outre, que si cette même dose a été insuffisante pour prémunir le chien pendant un mois, elle a cependant prolongé la durée de l'infection qui, de quatorze jours en moyenne, a été portée à quarante jours.

Nos essais manquent de variété pour la dose qui a toujours été de cinq milligrammes par kgr. ; leurs résultats ne montrent pas moins l'action préventive du 205 Bayer-309 Fourneau ; ajoutons que nos sujets accusaient toujours une augmentation de poids et une amélioration de l'état général à la suite des injections de Moranyl.

ESSAI SUR LE MODE D'ACTION DU 205 BAYER-309 FOURNEAU

Deux théories se partagent l'explication du mécanisme des procédés de défense mis en œuvre par l'organisme pour lutter contre les agents des maladies infectieuses, microbes et toxines : la théorie phagocytaire et la théorie humorale. Toutes deux sont volontiers étendues, aux parasites, au moins aux hématozoaires pour interpréter l'action trypanocide des agents de la thérapie chimique. On a aussi pensé que ces composés, à action élective, pouvaient agir par eux-mêmes ; cette conception ne satisfait point complètement l'esprit et ne cadre pas avec les faits lorsque le produit en cause, comme c'est le cas pour le 205-309, n'exerce, in vitro, aucune action sensible sur *Trypanosoma Brucei*.

Comment alors expliquer son action, in vivo ? LEVADITI suppose que la molécule de 205-309 se scinderait dans l'organisme, en deux corps, dont l'un serait actif. Tout récemment, le Professeur LAUNOY et M^{lle} PRIEUR, à la suite d'une étude sur l'action trypanocide synergique du Moranyl et d'un sérum spécifique soutiennent l'opinion que théorie chimique et théorie humorale doivent être mises au service de l'étude du mode d'action du 205-309 : « On peut supposer toutefois entre autres hypothèses possibles, que l'un d'eux (le corps chimique) mordance la cellule à l'action du second (sérum anti), ou bien encore modifie la perméabilité cellulaire de telle façon que la cellule parasite devient hypersensible, soit à l'anticorps spécifique, soit au produit chimique.

« Quoi qu'il en soit, le résultat expérimental est net : l'interpénétration des deux facteurs a et b, insuffisants l'un et l'autre, quand ils agissent séparément, rend efficace pour un sérum

donné et une dose adéquate de 205 Bayer-309 Fourneau, la conjugaison de leurs actions particulières. »

Dans nos essais sur le mode d'action du 205-309, nous avons cherché à réaliser soit l'inhibition des facultés de défense de l'organisme par le blocage du système réticulo-endothélial, soit l'excitation de ces facultés par la leucocytose provoquée ; nous rapportons dans la même série d'expériences une observation qui montre les propriétés des humeurs chez un chien infecté, puis guéri.

A. — Traitement par le 205-309 après blocage du système réticulo-endothélial

Rappelons que l'on entend par système réticulo-endothélial l'ensemble formé par les cellules de la rate, des ganglions lymphatiques, de la moelle osseuse, de la médullo-surrénale, des capillaires veineux du foie, les clasmatoctes du tissu conjonctif.

Ce groupe de cellules appartenant à des organes variés de l'économie, présente des caractères histologiques identiques et jouit des mêmes propriétés biologiques. Toutes ces cellules, en effet, sont pourvues de prolongements s'enchevêtrant en un réseau qui enserre dans ses mailles les cellules nobles des parenchymes ; de plus, l'injection intraveineuse de suspensions colloïdales (carmin-lithiné, argent, encre de chine) montre que ces différentes cellules s'imprègnent de pigments ou bien leur protoplasma se charge de granulations si l'on injecte des émulsions graisseuses (ASTHOFF).

Ces propriétés, et des travaux remarquables faits en Allemagne, en Belgique et en France, démontrent le rôle important attribué au tissu réticulo-endothélial dans les moyens de défense de l'organisme.

METCHNIKOFF, après inoculation dans la veine des cultures de rouget, voit bientôt les cellules endothéliales chargées de

bacilles avant même que leur présence se soit manifestée dans les parenchymes correspondants ; semblable observation est faite avec d'autres microbes : le bacille de Hansen, le bacille tuberculeux, la bactériodie charbonneuse.

Le système réticulo-endothélial se comporte de même à l'égard des particules inertes et des toxines.

Ce mécanisme de défense du tissu réticulé ne peut s'expliquer comme l'interprète METCHNIKOFF, dans la « Pathologie de l'Inflammation » que par un englobement actif, étant donné le peu de mobilité du bacille de rouget.

En définitive, véritables phagocytes immobiles, les cellules de Kupfer, comme on appelle encore l'élément hépatique du système réticulé et les autres cellules endothéliales englobent tous les microbes circulants, comme elles englobent et détruisent la bactériodie ; ce sont elles aussi qui, lors des transfusions sanguines, s'emparent des hématies et les transforment. Les leucocytes et les cellules endothéliales ne sont pas seulement identiques par le pouvoir phagocytaire. Certains voient dans les cellules endothéliales de futurs leucocytes, ce rôle leucopoïétique serait d'ailleurs commun à toutes les cellules du système (Maurice PANISSET).

Faisant la part des opinions exclusives avancées par les auteurs allemands sur le rôle du système réticulo-endothélial, Noël FIESSINGER, qui a bien étudié « les fonctions de la cellule de Kupfer et des autres cellules endothéliales, estime que ces cellules se comportent comme de simples éléments de couverture, rapidement annihilés... ».

Si l'on inhibe la propriété phagocytaire du système réticulo-endothélial par l'injection d'une suspension de fines particules comme l'encre de Chine, le « blocage » du système réticulo-endothélial est réalisé. En effet, les cellules déjà chargées des granulations de l'encre de Chine ne peuvent plus remplir leur rôle de défense, elles deviennent inexistantes du point de vue fonctionnel.

Nous avons essayé de bloquer le système réticulé selon la

méthode, fixée par Maurice PANISSET pour le chien, inspirée du procédé de Noël FIESSINGER, H.R. OLLIVIER et R. CASTERAN, en injectant dans la veine 1 centimètre cube d'encre de Chine diluée au tiers, par kilogramme de poids vif.

Nous avons ainsi inhibé pour un certain temps (le blocage étant éphémère) les moyens de défense de l'organisme, après que l'infection ait été réalisée.

Avant de rapporter les observations, signalons l'insuccès du traitement après blocage, avec des doses inférieures à 0 gr. 005 de 205-309 par kilogramme et l'action indifférente exercée par le blocage sur l'évolution de l'infection à *Trypanosoma Brucei*, chez le chien.

Au moment que l'expérience indique comme étant le point maximum du blocage, on injecte le 205-309 à dose curative.

EXPÉRIENCE XXX. — Chien fox, poids 11 kgr. 500, est inoculé le 10 avril 1931 avec *Trypanosoma Brucei*. Le 17, les trypanosomes sont très nombreux dans le sang périphérique ; nous injectons dans la veine 12 centimètres cubes d'encre de Chine au 1/3.

Comme l'effet maximum du blocage n'est atteint qu'au bout de deux jours, l'animal reçoit le 18 : 0 gr. 005 de 205-309 par kgr. en injection intraveineuse.

Le 19, les trypanosomes sont moins nombreux dans la circulation périphérique ; dès le 20, ils y ont complètement disparu.

Ajoutons que le témoin infecté et bloqué a succombé au nagana dans le délai normal.

EXPÉRIENCE XXXI. — Chien, poids 28 kgr., est infecté le 30 décembre 1931.

Des examens de sang faits le 4 janvier 1932 décèlent la présence des trypanosomes dans la circulation périphérique. La maladie suit son évolution normale.

Le 7, le blocage du système réticulo-endothélial est pratiqué par l'injection intraveineuse d'encre de Chine, et l'animal reçoit, dans la veine, le 8 janvier, 0 gr. 005 de 205 Bayer-309 Fourneau par kilogr.

Le nombre des trypanosomes du sang périphérique diminue et les parasites disparaissent ensuite, car les examens du sang faits ultérieurement restent négatifs.

EXPÉRIENCE XXXII. — Chien, poids 20 kgr., est infecté le 30 dé-

cembre 1931. L'incubation est normale. Le blocage du système réticulo-endothélial a lieu le 6 janvier 1932 par une injection d'encre de Chine dans la veine, et l'animal reçoit le 7, 0 gr. 005 de Moranyl par kgr. en injection intraveineuse.

Les examens du sang pratiqués le 8 sont négatifs et le système réticulo-endothélial est bloqué à nouveau.

Le 11, les examens de sang à l'état frais décèlent la présence de nombreux leucocytes, l'animal reçoit alors une troisième injection d'encre de Chine.

Le 12, les examens de sang sont négatifs ; il en est de même le 14 ; cependant, le blocage est répété. Les jours suivants, l'on ne retrouve pas de parasites dans les préparations.

L'état de l'animal s'est amélioré, et l'appétit est revenu.

Rappelons que nos essais antérieurs (voir observations IV et V, page 59) ont établi l'action curative certaine de cette même dose de 0 gr. 005 par kgr. de 205-309 chez le chien infecté par *Trypanosoma Brucei*.

Or, le 23, la présence de parasites est décelée dans les examens de sang.

Il semble résulter qu'à la suite de ces blocages répétés, la guérison ne s'est pas produite.

B. — Essai de traitement du Nagana par la leucocytose provoquée

Dès 1901, LAVERAN et MESNIL ont donné une description de la phagocytose des trypanosomes à l'égard de *Trypanosoma Lewisi*.

MESNIL et BRIMONT, par la suite, ont eux aussi accordé une grande importance aux leucocytes dans les destructions des trypanosomes pathogènes vivants de l'organisme ; cette étude a été reprise plus tard par LEVADITI et MUTERMILCH qui en précisent les phases.

SAUERBECK a bien observé la phagocytose chez les rats, cobayes, lapins et chiens infectés de *Trypanosoma Brucei* ; pour lui, normalement, il n'y a pas de phénomène de dégénérescence des trypanosomes dans le sang circulant et que par suite les englobements phagocytaires n'ont pas lieu.

Ayant noté au cours d'examen de sang d'animaux naganés

et traités par le 205 Bayer-309 Fourneau une augmentation du nombre des leucocytes, nous avons recherché quelle serait l'action d'un produit capable de provoquer une leucocytose marquée chez un animal infecté, nous avons utilisé à cet effet le nucléinate de soude.

Le nucléinate de soude a été administré en injections sous-cutanées, l'injection intraveineuse déterminant un choc.

EXPÉRIENCE XXXV. — Chienne fox, poids 6 kgr. 300, est infectée le 15 janvier 1931.

Le 20 janvier, les trypanosomes sont nombreux dans le sang périphérique, l'animal reçoit alors 0 gr. 10 de nucléinate de soude sous la peau.

Le 21, les examens de sang décèlent la présence de leucocytes dont le nombre était à peu près égal à celui des hématies ; cependant la diminution du nombre des parasites dans le sang périphérique n'est pas enregistrée ; nous faisons une nouvelle injection de nucléinate de 0 gr. 20.

Les examens de sang pratiqués les 22 et 23 montrant toujours une hyperleucocytose et des trypanosomes dans la circulation périphérique.

La mort survient dans la soirée du 21 ; la chienne ne pèse que 5 kgr. 500.

L'autopsie révèle l'hypertrophie du foie et l'hypersplénie.

De ces observations, il semble résulter que les leucocytes n'agissent pas seuls dans la lutte de l'organisme contre les trypanosomes, et que l'activité du 205-309 n'est pas uniquement due à la leucocytose qu'il provoque : le mécanisme de son action trypanocide est plus complexe.

C. — Essais de réinfection après guérison par le 205-309

LAVERAN et MESNIL disent : « Chez les animaux à infection subaiguë ou chronique, le sérum acquiert au bout d'un certain temps d'infection des propriétés particulières...

« Il devient protecteur...

« Il devient parfois agglutinant...

« Il devient surtout attachant...

« Il devient parfois capable de dévier le complément en présence d'un antigène spécifique (réaction de Bordet-Gengou originale... »

A la faveur des remarquables travaux de Pasteur qui devaient inaugurer ce chapitre de la bactériologie qu'est l'immunologie, les expérimentateurs ont cherché à adapter aux parasites ce qui avait été accompli, dans la lutte des maladies infectieuses, pour les microbes et les toxines.

FATHY, dans sa thèse, avait souligné ce fait que « les animaux guéris du Surra (*Trypanosoma Evansi*) conservaient une immunité qui dure cinq mois, et que le sérum d'un mouton infecté par *Trypanosoma Evansi*, puis traité par le 309, s'est montré doué de propriétés curatives et préventives contre l'infection homologe du cobaye ; le sérum s'était montré sans action contre l'infection du chien ; le même sérum est sans action sur les trypanosomes, in vivo.

Dans leur étude sur l'action trypanocide synergique du 205-309 et d'un sérum spécifique, le Professeur LAUNOY et M^{lle} PRIEUR ont montré que le sérum pouvait agir dans un but curatif, avec l'aide d'une dose de médicament insuffisante pour obtenir la guérison.

Nous avons voulu étudier les propriétés du sérum chez des sujets primitivement infectés et traités par le 205 Bayer-309 Fourneau ; nous résumons dans le tableau ci-dessous les résultats de nos expériences, elles ont porté sur deux sujets.

Sujets	Durée d'incubation	Dose curative par kilogr.	Temps écoulé entre l'inoculation et le traitement	Temps écoulé, entre le traitement et la réinfection	Résultats de la réinfection
N° 1	3 jours	0 gr. 005	13 jours	3 mois	négative
N° 11	3 jours	0 gr. 005	4 jours	3 mois	positive

Or, la dose curative de 0 gr. 005 par kilogramme confère la prévention pour une durée inférieure à un mois, et cette même dose chez un animal infecté, puis guéri, l'a protégé contre une réinfection pratiquée trois mois après l'injection du médicament, qui a été faite au sujet N° 1 alors que l'infection à trypanosomes paraissait atteindre la phase ultime.

Des difficultés matérielles ne nous ont pas permis de prolonger cette observation, pas plus qu'il ne nous a été possible d'étudier l'action du sérum sur l'infection de la souris.

Les faits tendent à montrer qu'il s'est opéré chez l'animal tardivement traité, une réaction humorale à la suite de la première infection.

De cet essai, il résulte que la leucocytose observée à la suite de l'injection du 205 Bayer-309 Fourneau ne saurait expliquer l'activité trypanocide de ce médicament : il semble que celle-ci doit être rapportée soit à une modification humorale, soit à une action chimique, soit encore à une action mixte puisque les infections répétées ont une tendance à diminuer l'état réfractaire selon les expériences de L. LAUNOY et M. PRIEUR et que la protection conférée à la mère, par le 205-309 ne s'est pas montrée transmissible à son produit (LEROUX).

CONCLUSIONS

Le chien est très sensible à l'infection par *Trypanosoma Brucei* ; les trypanosomes apparaissent dans le sang périphérique en général trois jours après l'inoculation.

Les symptômes observés au cours de la maladie sont l'hyperthermie, l'inappétence, la prostration, l'existence d'œdèmes, la raideur des membres, l'amaigrissement, l'albuminurie et parfois l'hémoglobinurie.

L'issue de la maladie est habituellement mortelle, elle survient dans un délai qui ne dépasse pas dix-huit jours. La régularité de l'infection démontre la fixité de *Trypanosoma Brucei* (virus de Bruce) dans ses qualités pathogènes pour le chien.

Nous n'avons noté aucune différence dans la réceptivité du chien, en fonction de l'âge.

Le nombre des parasites du sang, chez les animaux infectés est en corrélation avec les variations de la courbe thermique. Les parasites disparaissent de temps en temps de la circulation périphérique.

Trypanosoma Brucei est capable de franchir la barrière hémato-encéphalique chez le chien, mais on ne le retrouve généralement qu'en très petit nombre dans le liquide céphalo-rachidien.

La sédimentation du sang subit des variations pendant le cours de la maladie ; la vitesse de chute des globules augmente à mesure que l'évolution avance vers la période de déclin.

La formol-gélification du sérum ne peut pas être considérée comme une méthode de diagnostic de l'infection, elle est dénuée de toute spécificité, elle est souvent observée, en dehors de tout état morbide.

Le parasite n'exerce aucune action sensible sur la résistance globulaire.

Les maladies intercurrentes précipitent l'évolution de l'infection à *Trypanosoma Brucei*.

Les lésions, les plus apparentes, observées chez les animaux morts de nagana sont : l'hypertrophie de la rate et l'hypertrophie du foie.

Une seule injection intraveineuse de cinq milligrammes par kilogramme de poids vif, de 205 Bayer-309 Fourneau assure la stérilisation complète des animaux expérimentalement infectés.

Des doses inférieures ne peuvent que retarder le dénouement fatal.

Trypanosoma Brucei semble acquérir de la résistance à l'action trypanocide du 205 Bayer-309 Fourneau ; aussi est-il indiqué d'employer d'emblée la dose sûrement curative.

La même dose curative injectée par voie intraveineuse met les chiens traités à l'abri de l'infection pour une durée variant de quinze à trente jours ; cette action préventive du médicament s'accompagne d'une amélioration notable de l'état général.

Le 205 Bayer-309 Fourneau, à partir de la dose de 0 gr. 10 par kilogramme de poids vif, s'est montré toxique pour le chien, en injection intraveineuse.

Il détermine un choc, puis de la diarrhée de la dyspnée, de la polypnée, de l'amaigrissement ; l'autopsie révèle des lésions de gastrite hémorragique.

Le coefficient d'activité trypanocide du 205 Bayer-309 Fourneau se trouve établi ainsi à 1/20.

En vue d'obtenir une durée de prévention aussi longue que possible, le 205 Bayer-309 Fourneau doit être utilisé, à titre préventif, en injection sous-cutanée ; cette voie d'introduction assure une tolérance plus grande de l'organisme pour le médicament.

Le 205 Bayer-309 Fourneau est un anti-coagulant, *in vivo*.

Le mécanisme de l'action du 205 Bayer-309 Fourneau dont l'activité trypanocide est nulle, *in vitro*, peut être rapporté :

a) A une action chimique, *in vivo* ; car la quantité du médicament injecté influe sur la durée de prévention ;

b) A une action humorale. Nous avons vu, en effet, qu'une première atteinte de la maladie conférerait une certaine résistance dont la durée peut être variable selon le nombre et l'intervalle des réinfections.

L'inhibition des facultés de défense par le blocage du système réticulo-endothélial ne modifie pas la valeur du 205 Bayer-309 Fourneau, malgré la leucocytose observée dans les jours qui suivent l'intervention. Cette opinion ne doit pas être acceptée sans réserve. En effet, si les blocages sont répétés (une seule expérience) pendant la période qui suit l'administration d'une dose sûrement curative, la guérison n'est pas obtenue.

Vu : LE DOYEN :

BALTHAZARD.

Vu : LE PRÉSIDENT DE THÈSE :

BRUMPT.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS :

S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- ADAMS. — Ueber das Wesen der trypanociden Wirkung menschlichen Normal-Serums. (*Ztschr. f. Immun. Forschg.*, 1928, 58, 459.)
- ALMEIDA. — Erfahrungen mit Germanin. (*Revista Medica de Angola*, 1928, 5, 40.)
- S. AMANSCHOUOFF, P.-M. ARBOUSOFF et A. SCHURAWLEFF. — Peut-on stériliser l'organisme par l'emploi de doses thérapeutiques moyennes de Naganol chez les animaux trypanosomiés. (*Centralbl. für Bakt.*, 1929, Vol. LXIII, p. 36.)
- ARCOLEO. — Ein Fall von Kala-Azar bei einem Muselmann, der mit Bayer 205 Geheilt wurde. (*Arch. für Schiffs-und Tropen Hyg.*, 1924, 28, 7, 95.)
- ARNAUD. — Au sujet de l'arséniorésistance de la Trypanosomiase humaine. (*Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1930, 461, 23.)
- BALAZET, LARIER et VELU. — Traitement d'un cheval douriné par le Bayer 205. (*Ann. Parasit. hum. et comp.*, avril 1923, vol. I, N° 1, p. 70.)
- BARLOWATZ. — L'arséniorésistance dans la Trypanosomiase humaine. (*Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1930, 3, 291.)
- BEILINSON. — Einfluss von Bayer 205 auf die Trypsinwirkung. (*Shurnal exp. Biologii i Mediziny*, 1929, 29, 52.)
- S. S. J. BENNET. — Rapport annuel pour 1927 du département vétérinaire du Soudan.
- BERGERON. — Le Surra au Tonkin; essai de chimiothérapie. (*Bull. Soc. des Sc. Vét. de Lyon*, N° 2, 1928.)
- BERTRAND. — L'état actuel du traitement de la trypanosomiase humaine. (*Le Scolpel.*, 1923, 47, 1341.)
- BOSSERT. — Compte rendu de l'expérimentation du 309 Fourneau dans le secteur de Prophylaxie N° 1 (Afrique Equatoriale française). (*Bull. Soc. de Pathol. Exot.*, Vol. 20, p. 460, 1927.)
- BOUSMANN. — Ueber Bayer 205. (*Deutsche med. Wochenschrift*, 1923, 21, 672.)
- L. BROUDIN et BAROTTE. — Sur le traitement du Surra. (*Arch. I. P. Indochine*, Nos 6 et 7, 1927, p. 127.)

- L. BROUDIN, LE LOUET et ROMANY. — Traitement du Surra équin naturel à *T. Annamense*, par le mélange du Sulfarsénol et de 309. (*C. R. Soc. Biol.*, N° 33, 1928.)
- BRUMPT E. et LAVIER G. — Mode d'action du Bayer 205 sur divers hématozoaires : Trypanosomes, Piroplasmes, Theilériés, Anaplasmes. (*Bull. Soc. Pathol. Exot.*, vol. XV, 1922, pp. 613-621.)
- C. BUBBERMAW. — Prévention des Trypanosomiasés aux Indes Néerlandaises. (*XI^e Congrès de Médecine vétérinaire*, Londres 1930.)
- CHEINISSE. — Deux nouveaux agents trypanocides. (*Presse Médicale*, 1923, 9, 81.)
- COLLIER. — Untersuchungen über die Festigkeit von Tsetsetrypanosomen Gegen Bayer 205 und Arsenikalien. (Voir KOLLE.)
- Sobre de la accion de Bayer 205 en Combinacion con Antimonio. (*Rev. Sud. Amer. de Endocrinologia*, etc., 1926, 2.)
- Zur Biochemie von Bayer 205. (*Zeitschr. f. Ges. Exp. Med.*, 1927, 54, 5/6, 606.)
- Die Beeinflussung des anaphylaktischen Schokes durch Bayerkörper. (*Zeitschr. f. Imm. Forsch.*, 1927, 52, 3/4, 191.)
- CORSON. — A case of Rhodésian sleeping sickness in an European contracted in the Ikome sleeping sickness area of Tanganyka Territory. (*Ann. Tróp. Med. and Paras.*, 1928, 22, 1, 17.)
- Sleeping sickness in the Ikoma Distrikt of Tanganyka Territory; notes on some cases treated by Prof. F. K. KLEINE. (*The Ann. of Trop., Med. and Paras.*, 1928, 22, 4.)
- DALE. — Progress and prospects in chemotherapy. (*Brit. Med. Journal*, 1924, 3319, 219.)
- DE BUEN et LUENCO. — Trypanosomenlösende Eigenschaft des Serums eines mit Bayer 205 behandelten Patienten. (*Arch. del instituto Nacional de Hyg. de Alphonso XIII*, 3 Jg. 2, 53.)
- Therapeutische Versuche mit Bayer 205 in zwei Fällen von Trypanosomiasis beim Menschen. (*Arch. del Ins. Nac. de Hyg. de Alphonso XIII*, 2 Jg. 2, 85.)
- DERBISCH et LAIGRET. — Contribution à l'étude des modes de disparition des trypanosomes des souris, sous l'action de divers médicaments actifs : émétique, 189, 205 Bayer. (*Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1923, 16, 10, 770.)
- DUNCAN et MANSON-BAHR. — The action of Bayer 205 on the tissues in fatal cases of Kala-azar and Trypanosomiasis. (*Trans. Roy. Soc.*, 1923, 24, 6-7, 17, 392.)

- DWOLAIZKAJA-BARYCHENOVA. — Das Germanin als Antagonist des anaphylaktischen Schokes. (*Zeitschr. f. Immun. Forschg. u. Exp. Therap.*, 1928, 58, 532.)
- DYE. — Die Semm Formalin-Reaktion bei der durch *Trypanosoma Rhodensiense* erzeugten Infektion. (*Trans. Roy. Soc.*, 1926, 20, 1/2, 74.)
- W. EMELIN et ZEISS. — Cinq ans de recherches sur le traitement de la Trypanosomiase des chameaux en Russie, avec le Bayer 205. XC. (*Réunion des naturalistes et des médecins allemands*, Hambourg, 16-22 sept. 1928.)
- FAIRBROTHER, MASON, PERKIN et RENSCHAW. — Herstellung gewisser substituierter Harnstoffe und ihre Anwendung in der Behandlung der Schlafkrankheit. (*Journal of Pathol. and Bacter.*, 1925, 28, 3, 515.)
- A. FATHY. — Recherches expérimentales sur le traitement de l'infection à *T. Evansi* par le 309 Fourneau. (*Thèse pour le doctorat vétérinaire*, Paris, 1927.)
- FISCHER. — Die Schlafkrankheit auf Fernando Poo (Erfahrungen mit der Germanin-Behandlung. (*Arch. für Schiffs- und Tropen Hyg.*, 1925, 29, 255.)
- Beobachtungen an einem Fall von afrikanischer Schlafkrankheit. (*Festschr. z. 70 Geburtst. v. Prof. Nocht*, 1927, 98.)
- FISCHER et KUNERT. — Untersuchungen über die Behandlung der menschlichen Schlafkrankheit mit peoralen Galen von Bayer 205. (*Arch. für Schiffs- und Tropen Hyg.*, 1930, 5, 252.)
- FONTANA. — Statistische Ergebnisse der Behandlung menschlicher Schlafkrankheit mit Bayer 205. (*Arch. Med. Belges*, 1924, 4, 278.)
- FOURCHE et RICKLIN. — Experimentation du Bayer 205, au point de vue préventif, dans la pratique itinérante. (*Ann. Soc. Belge Med. Trop.*, 1928, 2, p. 143.)
- E. FOURNEAU, J. TREFOUEL, M^{me} J. TREFOUEL et J. VALLÉE. — Sur une nouvelle série de médicaments trypanocides. (*C. R. Acad. Sc.*, 11 fév. 1924 et *Ann. de l'Institut Pasteur*, N° 2, février 1924.)
- E. FOURNEAU. — Au sujet du Moranyl. (*Bull. Soc. Pathol. Exot.*, vol. 22, 1929, p. 872.)
- FREUND. — Zum biologischen Nachweis von Bayer 205 im Organismus. (*Deutsche Med. Woch.*, 1925, 21, 681.)
- Ueber die antimutative Wirkung von Bayer 205. (*Zeitschr. für Immunitätsforschung und Exp. Therapie.*, 1925, 43, 3, 253.)
- GARCIA CHICO et J. ZSCHUCKE. — Nuevas aportaciones sobre la « valoración » relativa de la triparsamida y del Bayer 205 (Respuesta al Dr. Najera). (*Med. de los Países Colidos. Rev. Espagnol de Med. e Hig. Colon. patol. Trop. y parasitol.*, mars 1931, année IV, N° 2, p. 108.)

- GATE et PÁPACOSTAS. — La formolgélicification des sérums dans les diverses maladies. (*C. R. de Soc. de Biol.*, 3 juillet 1922.)
- GRAF. — Beitrag zur Pathologie der *Glossina palpalis*. Shichs und der Inkubationzeit bei Schlafkrankheit. (*Arch. für, Schiffs-und Tropen Hyg.*, 1929, 2, 219.)
- HAENDEL et JOETTEN. — Ueber Chemotherap. Versuche mit Bayer 205, einem neuen trypanoziden Mittel von besonderer Wirkung. (*Berl. Klin. Wochenschrift*, 1920, p. 35.)
- HAIFER. — Sulla Chemiotherapia moderna delle tripanosi. (*Arch. ital. di Scienze mediche Coloniali*, 1925, 9/10, 118.)
- HATTORI. — Ueber den Einfluss des Germanin auf die Anaphylaxie Vortrag in der Sitzung der Hyg. Gesellschaft in Tokio, Dezember 1928.
- HAYASHI. — Vorläufige Mitteilung über die Wirkung des Chemotherapeutiums Bayer 205 bei der endemischen Japanischen Tsutsugamushikrankheit. (*Arch für Schiffsy-und Tropen Hyg.*, 1925, 29, 65.)
- HOMANN. — Germanin-Behandlung bei multipler Sklerose. (*Deutsche Med. Wochenschrift.*, 1929, 15, 614.)
- H. E. HORNBY. — Contrôle des trypanosomiasés animales. (*XI^e Congrès international de Med. vétérinaire*, Londres 1930.)
- HUERTA. — Ensayos terapeuticos del Bayer 205 en la trypanosomiasis humana. (*Rev. Med. de Hamburgo*, 1923, 11, 344.)
- ISHIMORI. — Ueber den Einfluss von Säuren und Alkalien auf die Toxizität und therapeutische Wirksamkeit verschiedener chemotherapeutischen Substanze. (*Zeitschrift für Hyg. und Infekr.*, 1924, 102, 323.)
- ITURBE. — The effect of Bayer 205 on the *Trypanosoma Venezuelense*. (*Intern. conference on Health probl. in Trop. America*, 1924, 996.)
- IWANOFF. — Beeinflussung des anaphylaktischen Schokes durch Natronlange und Germanin. (*Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.*, 1927, 108, 152.)
- H. JACOTOT. — Essai de traitement du surra par l'emploi du 309, associé au bismuth. (*Bull. Path. Exot.*, t. 22, p. 669, 1929.)
- Sur la chimiothérapie préventive du surra équin. (*Bull. Soc. Path. Exot.*, 23, 1930.)
- JANOT et CHAMBON. — Contribution à l'étude du pouvoir préventif du 205 Bayer-309 Fourneau, contre la maladie du sommeil. (*Bull. Soc. Path. Exot.*, 1930, 23, 491.)
- JENSEN. — The cure of sleeping sickness. (*Brit. Med. Journ.*, 1921, 3176, 814.)
- JIROVED-KOCIAN. — Ueber die Schutzwirkung von Bayer 205 auf einige Eiweisstoffe. (*Biochem. Zeitschrift.*, 1930, 220, 27.)

- S. KAZAWA. — Comparaison de la Germanine et du Naganol. Action préventive du 205 Bayer contre *T. Gambiense*, *T. Evansi*, *T. Equiperdum*. (*Journ. Japan. Soc. of. vét. Sc. VII*, 1928, N° 2, p. 17.)
- KEEVILL. — Die Behandlung der Schlafkrankheit (*Trypanosoma Rhodesiense*) Bericht über 50 Fälle. (*Transactions Roy. Soc.*, 1926, 20 1/2, 111.)
- *Trypanosoma Rhodesiense* infection treated with Bayer 205 or Fournieu 309. (*Transactions Roy. Soc.*, 1928, 22, 1, 83.)
- KELLERSBERGER. — Bayer 205 bei Schlafkrankheit. (*Bull. Med. Katanga*, 1926, 1, 3.)
- KIANG. — Ueber die Bildung spezifischer Antikörper durch die Behandlung mit Bayer 205 (Germanin). (*Arch. für. Schiffs-und Tropen Hyg.*, 1925, 29, 572.)
- KLEINE et FISCHER. — Bericht über die Prüfung von Bayer 205 in Afrika. (*Deutsche Med. Wochen*, 1922, 51.)
- Zweiter Bericht über die Prüfung von Bayer 205 in Afrika. (*Deutsche Med. Wochenschrift*, 1923, 32, 1039.)
- KLEINE. — Ueber meine Reise nach Afrika Zur Prüfung von Bayer 205. (*Med. Klinik.*, 1924, 12, 367.)
- Mein Anteil in der Schlafkrankheitsexpedition des Wolkerbundes. (*Med. Klinik.*, 1928, 15, 566.)
- KLIGIER et WEITZMANN. — Die Wirkungsweise von Bayer 205 auf Trypanosome. (*Ann. of Trop. Med. and Paras*, 1925, 19, 2, 235.)
- KLIGIER. — Sensibilité et résistance aux infections à Trypanosomes. La durée, la spécificité et la transmission héréditaire de la résistance conférée par le traitement avec le Bayer 205 (Germanine ou Moranyl). (*Ann. Trop. Med. and Paras*, juin 1928, 22, 1, 21.)
- KOLLE et SCHLOSSBERGER. — Chemotherapeutische Versuche bei Tuberkulose. (*Zeitschrift für Hyg. und Infektionskrankheiten*, 1923, 100, 1107.)
- KOLLE. — Studien über das chemotherapeutische Mittels Bayer 205, Arbeiten aus dem Staatsinstitut für *Exp. Therapie und dem Georg. Speyer Hauss Frankfurt*, 1924, 17, 3 mémoires :
- 1) Ueber den chemotherapeutischen Wirkungsvorgang und die Arzneistigkeit bei Bayer 205 und andern chemischen Stoffen I. c. (Voir COLLIER, Leupold).
- J. A. KOLMER. — Note sur l'activité trypanocide et spirochéticide du Bayer 205. (*The American Journal of Syphilis*, juillet 1930, p. 320.)
- KRITSCHESKI et KAGANOVA. — Zur Frage der antimutativen Wirkung des Germanin. (*Zeitschr. f. Immun. Forsch. u. exp. Ther.*, 1929, 61, 478.)

- KRONE. — Beitrag zur Therapie der Orienbenle (verruca pernana, verruga oriental, Leischmania tropica, Rhagas de Baur, etc...) und der tropischen Splenomegalie. (*Praxis*, 1928, 11, 3.)
- KULKOW. — Zur Behandlung der multiplen Sklerose mit Bayer 205 (Germanin). (*Zeitschr. für die Ges. Neur. und Psych.*, 1926, 104, 3.)
- L. LAIGRET. — Contribution à l'étude du traitement et de la prophylaxie de la maladie du sommeil en Afrique Eq. française. (*Thèse*, Paris 1928.)
- LAIGRET et BLANCHARD. — Premiers essais du 309 dans quelques trypanosomiasis expérimentales et dans la trypanosomiasis de l'homme. (*Bull. Soc. Belge de Med. Trop.*, 1925, p. 175.)
- LANGÉ et KERSTEN. — Weitere Untersuchungen über Bayer 205. (*Zentralbl. für Bakt.*, 1924, 1. 91. 5, 523.)
- L. LAUNOY. — Sur l'importance des trypanosomiasis en Afrique Equatoriale. (*Annales Coloniales Quotid.*, 17 octobre 1929, et *Cahiers de Méd. vétérinaire*, N° 8, février 1930.)
- La méthode de prévention chimique dans la lutte contre les trypanosomiasis. (*Bull. Sci. Pharmac.*, 1930, 2, 105.)
- L. LAUNOY, P. NICOLLE et M. PRIEUR. — Détermination des doses liminaires préventives du composé Bayer 205-Fourneau 309 dans quelques trypanosomiasis expérimentales. (*C. R. Soc. Biol.*, 1929, vol. 101, p. 650.)
- Nouveaux documents relatifs à la détermination des doses liminaires curatives et préventives, du composé 205 Bayer-309 Fourneau, dans le Nagana expérimental du chat. (*C. R. Soc. Biol.*, 1929, vol. 102, pp. 661 et 663.)
- Recherches sur la thérapie et la prévention du Nagana expérimental de la Souris et du chat avec le 205 Bayer-309 Fourneau. (*Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1930, p. 630.)
- De l'action trypanocide synergique du 205 Bayer-309 Fourneau et de quelques composés organiques d'antimoine, sur l'infection expérimentale à *Tryp. Congolense* de la souris et du cobaye. (*C. R. Soc. Biol.*, p. 712, 1931.)
- L. LAUNOY et M. PRIEUR. — Premiers résultats relatifs à l'action trypanocide du 205 Bayer-309 Fourneau. (*C. R. Soc. Biol.*, 1930, 103, 478.)
- Résistance du *Trypanosoma Brucei* au 205 Bayer-309 Fourneau chez le lapin et avirulence pour la souris. (*C. R. Soc. Biol.*, 1930, 103, 481.)
- Action synergique d'un sérum spécifique et du 205 Bayer-309 Fourneau injecté à dose curative fractionnée, dans le traitement du Nagana expérimental de la souris. (*C. R. Soc. Biol.*, vol. 105, 1930, p. 690.)

- L. LAUNOY et M. PRIEUR. — Nouveaux documents relatifs à l'étude du mécanisme de l'action trypanocide du 205 Bayer-309 Fourneau (*C. R. Soc. Biol.*, vol. 105, 1930, p. 690.)
- Action synergique du 205 Bayer-309 Fourneau et d'un sérum spécifique dans le traitement du Nagana expérimental de la souris. (*Bull. Soc. Pathol. Exot.*, séance du 15 avril 1931.)
- LAVERAN et MESNIL. — Trypanosomes et Trypanosomiasés, 1912.
- G. LEDENTU. — Note complémentaire sur l'action curative du 309 Fourneau dans la trypanosomiasé bovine. (*Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1926, p. 692.)
- LEDENTU et DAUDE. — Contribution à l'étude du produit 309, dans le trypanosomiasé des bovidés. Action préventive et action curative. (*Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 19, 694, 1926.)
- G. LE LOUET, A. ROMARY, L. BROUDIN et NGUYEN-TRUNG-TRUYEN. — L'action des médications mixtes 309-914 et 309-Sulfarsénol, dans le surra des bovidés et des équidés (*Tryp. annamense*). (*C. R. Soc. Biol.*, 1927, t. xcvii, p. 1.075.)
- LE LOUET. — Action préventive du 309 Fourneau-205 Bayer associé au Sulfarsénobenzol, dans le surra des Equidés. (*XI^e Congrès de Médec. Vétérinaire*, Londres, 1930.)
- LETONTURIER, JAMOT et DE MARQUEISAC. — La prophylaxie de la maladie du sommeil au Cameroun dans les secteurs du Haut-Nyong et de Doumé. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1924, 38, 12, 1.053.)
- LEVADITI et KLARENBECK. — Prophylaxie des trypanosomiasés par ingestion de Moranyl. (*C. R. Acad. des Sciences*, 16 mai 1927, p. 1.213.)
- LEUPOLD. — Die Verhütung einer Bayer 205. Festigkeit im simultanem Kombinationsversuch. (*Arb. aus dem Staatsinst. f. exp. Therap. Frankfurt a/M.*, 1928, 21, 110.)
- 2. Gewinnung und Eigenschaften von Bayer 205 festen Trypanosomenstämmen (voir KOLLE).
- LINDENBERG. — Ueber die Behandlung der brasilianischen Hautleishmaniose mit Bayer 205. (*Arch. für. Schiffs-und Tropen Hyg.*, 1923, 27, 2.)
- A. LINZAU. — L'épreuve de la glycuronurie. (*Thèse doctorat vétérinaire*, Toulouse, 1929.)
- LOW et MANSON-BAHR. — Ueber die Heilwirkung von Bayer 205 bei menschlicher Trypanosomenkrankheit. (*Lancet*, 1922, 5.181.)
- New remedies for sleeping sickness. (*Brit. Med. Journ.* 1923, 149.)
- The treatment of human trypanosomiasis by Bayer 205. (*Transact of the Roy. Soc. of Trop. Med. and Hyg.*, 1923, 7.)

- MACLEAN. — Rhodesian sleeping sickness and its treatment. (*Ann. of Trop. Med. and Paras.*, 1926, Dezember.)
- A dermatitis associated with Bayer 205 treatment of Rhodesian Trypanosomiasis. (*Ann. of Trop. Med. and Paras.*, 1928, 22, 4, 531.)
- Note on the treatment of fifty-two cases of Rhodesian Trypanosomiasis with Bayer 205 and Tryparsamide. (*Ann. of Trop. Med. and Paras.*, 1929, 23, 3, 337.)
- A report on Human Trypanosomiasis in Tanganyika Territory for the Year ending 31 st. dec. 1927 S. 129-138 Ref. Tropical Diseases. (*Bulletin*, 1929, 26, 9, 695.)
- MAGNAN. — Le rapport du poids du foie au poids du corps chez les mammifères. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1912, 23 nov., p. 526.)
- MAKAROWA et ZEISS. — Kolloidchemische Bindungsreaktionen von Germanin und Eiweiss Komplexe, Bayer 205 im Toxin- Antitoxin- Anaphylaxie versuch. (*Zeitschr. für Imm. Forsch.*, 1926, 47, 110.)
- Ueber intralumbale Behandlung mit Bayer 205 bei Trypanosomenkrankheiten. (*Arch. für Schiffs- und Tropen Hyg.*, 1921, 25, 12.)
- MANSON-BAHR et STEPPUHN. — Experimentelles zur Anwendung von Germanin (Bayer 205) bei Bluttransfusionem. (*Münch. Med. Wochenschr.*, 1927, 31, 1.316.)
- MAUREL. — Le rapport du poids du foie au poids du corps. (*C. R. Acad. des Sciences*, 18 nov. 1912.)
- MAYER. — Ueber orale Behandlung und Prophylaxe der Trypanosomenkrankheiten mit Bayer 205. (*Münch. Med. Woch.*, 1922, Bd. 19.)
- Ueber das neue Trypanosomenheilmittel Bayer 205 und seine Bedeutung für die Chemotherapeutischen Forschung. (*Deutsche Med. Woch.*, 1922, 40, et *Pharmazentische Zeitung*, 1922, 76, 809.)
- Acerca del nuevo remedio trypanosomiasico Bayer 205 en el hombre y en los animales (*Rev. Med. de Hamburgo*, 1922, 8.)
- Ueber Resorption und Wirkung des Trypanosomenheilmittel Bayer 205 bei innerlicher Behandlung. (*Arch. für Schiffs- und Tropen Hyg.*, 1922, 26, 8.)
- Richtlinien für die Anwendung von Bayer 205 bei Trypanosomenkrankheiten. (*Arch. für Schiffs- und Tropen Hyg.*, 1922, Bd. 26.)
- Die Behandlung und Prophylaxe der Africanischen Schlafkrankheit mit Germanin. (*Arch. für Schiffs- und Tropen Hyg.*, 1928, 10, 528.)
- MAYER et MENCK. — Ueber die Ausscheidung von Bayer 205 in wirksamer Form im Harn behandelter Menschen und Tiere. (*Arch. für Schiffs- und Tropen Hyg.*, 1921, 25, 12.)

- Beitrag zur Behandlung der Schlafkrankheit mit Bayer 205 und dessen Verhalten in menschlichen Körper. (*Arch. für Schiffs- und Tropen Hyg.*, 1922, Bd. 26, 7.)
- MAYER et ZEISS. — Versuche mit einem neuen Trypanosomenheilmittel (Bayer 205) bei Menschen und tierpathogenen Trypanosomen. (*Arch. für Schiffs- und Tropen Hyg.*, 1920, 24, 9.)
- Weiteres über die Wirkung von Bayer 205, Serum (Menschen-serum). (*Arch. für Schiffs- und Trop. Hyg.*, 1921, 25.)
- Ueber die Wirksamkeit des sérums mit Bayer 205 vorbehandelter Kaninchen. (*Arch. für Schiffs- und Tropen Hyg.*, 1921, Bd. 25, II. 9.)
- Nuevas investigaciones sobre el Bayer 205 ruientensente descubierta para combatio el tripanosoma. (*Rev. Med. de Hamburgo*, 1921, 5.)
- Weitere Beobachtungen über das Verhalten des neuen Trypanosomenheilmittel Bayer 205 im Blut. (*Arch. für Schiffs- und Tropen Hyg.*, 1922, 26, 5.)
- MAZZA et BERNASCONI. — Ensayos de tratamiento de la leishmaniosis tegumentaria americana por el Bayer 205. (*Beletin del Inst. de Clínica Quirurgical*, 1926, 11.)
- MENK. — Zur Behandlung der Africanischen Schlafkrankheit mit Bayer 205. (*Münch Med. Wochenschrift.*, 1923, 1.)
- MOLLON. — Ueber einem Fall von Kala-Azar, behandelt mit Bayer 205. (*Arch. für Schiffs- und Tropen Hyg.*, 1922, Bd., 26, 9.)
- MORGENROTH. — Kurze Mitteilung zur Wirkungsweise von Bayer 205. (*Klin. Wochenschrift*, 1924, 18, 808.)
- MORGENROTH et FREUND. — Ueber die Wirkungsweise von Bayer 205 bei der experimentellen Trypanosomeninfektion der Maus. (*Klin. Wochenschrift*, 1924, 2, 53.)
- MOSCHLOWSKY. — Ueber die Einwirkung von Germanin (Bayer 205) auf Leishmanien. (*Arch. für Schiffs- und Tropen Hyg.*, 1925, Bd. 29, 40.)
- Zur Frage des Wirkungsmechanismus von Germanin (Bayer 205) auf Trypanosomen. (*Arch. f. Schiffs- und Tropen Hyg.*, 1927, 11, 541.)
- MUHLENS et MENCK. — Ueber Behandlung von menschlicher Trypanosomiasis Mit Bayer 205. (*Inst. für Schiffs- und Trop. Krkht. Hamburg. Münch. Med. Wochenschrift*, 1921, N. 46.)
- MUHLENS. — Trypanosomiasis bei Mutter und Säugling. (*Arch. f. Schiffs- und Tropen Hyg.*, 1929, 3, 695.)
- L. NAJERA. — Valeur relative de la Tryparsamide et du Bayer 205, agents thérapeutiques dans la trypanosomiase humaine. (*Med. de los Paises Calidos*, N° 5, 1930, p. 394.)

- NAPIER. — The failaire of Bayer 205 in the treatment of Kala-azar. (*Ind. Med. Gaz.*, 1923, 415.)
- NANCK. — Untersuchungen über die Wirkung des Trypanosomenheilmittels Bayer 205. (*Arch. für Schiffs-und Tropen Hyg.*, 1925, Band 29, 1.)
- NICOLAS. — Sur la gélification des sérums par l'aldehyde formique. (*C. R. de Soc. de Biol.*, 7 janvier 1922, p. 11.)
- O. NIESCHULZ et F. KRANEVELD. — Sur l'action préventive du Naganol dans le traitement du surra du cheval. (*Med. Ind. Blad. voor Diergeneesk.*, 1928, vol. XL, p. 491.)
- NOCARD et LECLAIRCHE. — Les maladies microbiennes des animaux, 3^e édition, 1903.
- M. G. PANISSET. — Aperçu sur le système réticulo-endothélial. Constitution histologique. Rôle dans la défense de l'organisme. (*Rev. Gén. de Med. Vét.* du 15 juillet 1928.)
- Recherches expérimentales sur la Fonction Chromagogue du foie au moyen du rose bengale. (*Thèse*, Paris, 1929.)
- PFANNENSTIEL et SCHARLAN. — Heilversuche an trypanosomeninfizierten Tieren auf. unspezifischen Wege - Zugleich eine Möglichkeit zur Verbesserung der Germaninwirkung. (*Zentralbl. f. Bakt. Parasitenkunde u. Infekt. Krankh.*, Beiheft zu Band, 110.)
- W. PFEILER. — Kasuistische Mitteilungen über ein anscheinender Versagen der Bayer 205 - Behandlung bei an natürlicher Beschälensehe leidenden Pferden. *Central für Bakt.*, t. 88, 1922, pp. 48, 53. Origin.)
- PITTALUGA. — Dos casos de tripanosomiasis ya uno de Kala-azar infantil. (*Med. Ibera*, 1923, 285, 343.)
- POPE. — Synthetic Therapeutic agents. (*Brit. Med. Journ.*, 1924, 3, 297, 413.)
- M. PRIEUR. — Contribution à l'étude clinique et à la Thérapeutique curative et préventive de quelques trypanosomiasis expérimentales en particulier du Nagana expérimental du chat, par le 205 Bayer-309 Fourneau. (*Thèse pharmacie*, Paris 1931.)
- REINER et RAVESKUTY. — Der Wirkungsmechanismus von Bayer 205. (*Orvosi hetilap.*, 1928, 1.)
- G. RICHET. — Le poids du cervcau, du foie et de la rate chez les mammifères. (*Arch. de Physiologie*, 1894.)
- ROEHL. — Ueber die Wirkungsweise von stoffen aus der Reihe des Bayer 205. (*Arch. für Schiffs-und Tropen Hyg.*, 1926, 20, 1, 103.)
- ROSE. — Bayer 205 in Filariasis. (*Internat. Conference on health problems in Trop America*, 1924, Seite 257.)

- RUBINSTEIN. — Ueber eine bisher noch unbekannte Funktion des reticulo-endothelialen Systems: Die Abhängigkeit der chemotherapie und chemoprophylaxe von der Blockierung des reticulo-endothelialen Apparates. (*Zeitschrift für Immunitätsforschung*, 1928, 57, 107.)
- SAUNDERS. — Intrathecal Bayer 205. (*West African Med. Journ.*, 1928, 1, 3, 44.)
- The Minor Symptomatology of trypanosomiasis. (*West African Med. Journ.*, 1928, 1, 4, 74.)
- SCHILLING et SCIENGALIEWIEZ. — Experimentelle Untersuchungen über pharmacodynamische Eigenschaften von Bayer 205. — *Medycyna Społeczna i Doswiadczenia*, 1926, 5/6, 408.)
- SCHMIDT. — Ueber einige biologische Eigenschaften von Germanin (Bayer 205). (*Zeitschr. für Imm. Forsch.*, 1926, 45, 6.)
- SCHOFIELD. — Treatment of sleeping sickness. (*Brit. Med. Journal*, 1926, 3394, 92.)
- SCHUCKMANN. — Ueber die Einwirkung von Bayer 205 auf Trypanosomen ausserhalb des Tierkörpers. (*Ztee. für Bakt.*, 1921, 86, 6.)
- SEI. — Ueber den Einfluss von Bayer 205 auf das Blut. (*Arch. für Schiffs-und Tropen Hyg.*, 1923, 27, 4, 130.)
- Ueber den Nachweis von Bayer 205 in den Organen behandelter Tiere. (*Arch. für Schiffs-und Tropen Hyg.*, 1923, 27, 257.)
- Ueber die morphologischen Veränderungen der Trypanosomen bei Behandlung von Tieren mit Bayer 205. (*Zeitschrift für Hyg. und Infektionskrankheiten*, 1923, 100, 3/4, 410.)
- Beitrag zur prophylaktischen Wirkung von Bayer 205. (*Arch. für Schiffs-und Tropen Hyg.*, 1923, 384.)
- SHARP. — A note on the treatment of Plagna in Nigeria with Bayer 205. (*Transactions of the Roy. Soc. of Trop. Med. Hyg.*, 1926, 19, 8, 482.)
- SHINTAKE. — Ueber die Beeinflussung der Vermehrung der Trypanosomen durch Bayer 205. (*Arch. für Schiffs-und Tropen Hyg.*, 1924, 27, 433.)
- SICÉ et MALBRANT. — Nouveaux essais de préservation des bovidés, contre les trypanosomes par le 309 Fourneau. (*Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 22, p. 776, 1929.)
- SIGMUND. — Zur Histologie der experimentellen Trypanosomeninfektion und ihre Heilung. (*Münch Med. Wochenschrift*, 1924, 31, 1081.)
- SOUNDERS. — Report on cases of Trypanosomiasis treated with Bayer 205 in gold Coast Rep. on Med. and San. Dept. for Year, apr. 1927, Appendix B. 91, 104.)
- STEPHENS et YORKE. — A case of sleeping sickness (*Tryp. Gambiense*) treated by Bayer 205. (*Ann. of Trop. Med. and Paras.*, 1922, 16, 4.)

- STEPPUHN, ZEISS et BRYCHONENKO. — Biochemische Untersuchungen über Bayer 205. (*Arch. für Schiffs-und Tropen Hyg.*, 1923, 27, 206.)
- STEPPUHN et BRYCHONENKO. — Ueber die Wirkung von Bayer 205, auf die Blutgerinnung in vivo und vitro. (*Biochem. Zeitschr.*, 1923, 140, 1.)
- STEPPUHN, UTKINA et LJUBOW. — Eine quantitative Method zur Bestimmung von Bayer 205 im serum, Harn und Gerwebe. (*Klin. Wochenschrift*, 1924, 4, 154.)
- STRADA-LOPES. — Vorläufige Mitteilung über die Behandlung von Schlafkrankheit mit Germanin (Bayer 205). (*Ann. Soc. Belge Med. Trop.*, 1926, 5, 2, 179.)
- Notes complémentaires sur le traitement de la trypanosomiase humaine par la Germanine (Bayer 205). (*Ann. Soc. Belge Med. Trop.*, 1927, 7, 1, 1.)
- STUBER et LANG. — Untersuchungen zur Lehre von der Blutgerinnung. Ueber die Hemmung oder Blutgerinnung Durch Germanin (Bayer 205). (*Biochem. Zeitschr.*, 1928, 194, 204.)
- TANON et JAMOT. — Le traitement de la maladie du sommeil au Cameroun avec le Bayer 205, action sur les reins et sur le foie. (*Ann. de Parasit. Humaine et comparée*, 1924.)
- TAPIA. — Sobre un caso de tripanosomiasis tratado von Bayer y Tryparsamide. (*Arch. de Med. Quirurgia y especialidades*, 1927, 27, 1, 5.)
- THOMSON et ROBERTSON. — The action of the urine od a human patient treated with Bayer 205 on a infection of the *Trypanosoma Rhodesiense* in an experimental animal. (*Transact. Roy. Soc.*, 1923, 7.)
- TOBOKA. — Traitement de la maladie du sommeil à *T. Rhodesiense*. (*Ann. Med. and Sanit. Reports*, 1926, p. 87.)
- W. TREFTERS et M. ROESLI. — Résultats du traitement de chevaux atteints de suira par le Naganol-Atoxyl dans le district de Semarang. (*Med. Ind. Blad. voor Diergenesk.*, XL, p. 327, 1928.)
- VAN DEN BRANDEN. — Sur un essai d'administration de Bayer 205 prophylactique, dans une agglomération indigène. (*Ann. Soc. Belge de Med. Trop.*, 1925, p. 175.)
- L'action du Naganol, Bayer 205 vétérinaire, sur les infections à *T. Congolense* et à *T. dimorphon*. (*Ann. Soc. Belge de Med. Trop.*, 1926, p. 207.)
- Suite de l'observation de quelques trypanosomés traités au Bayer 205. (*Ann. Soc. Belge de Med. Trop.*, 1926, p. 283.)
- Seconde note préliminaire sur les essais de l'administration du Bayer 205 prophylactique à des agglomérations indigènes. (*Ann. Soc. Belge de Med. Trop.*, 1927, 7, 2, 47.)

VAN DER ELST et MISSAL. — Traitement de la trypanosomiase bovine expérimentale par le mélange de sulfarsénol et de 309. (*C. R. Soc. Biol.*, 20 octobre 1929.)

— Essais de traitement de la trypanosomiase bovine. (*Rev. d'Hyg. et de Med. Prév.*, t. LII, N° 12, 1930, p. 944.)

VAN SACEGHEM. — Contributions à l'étude du 309 Fourneau dans les trypanosomiasés animales. (*Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1925, p. 453.)

— La formol-gélification et le diagnostic des trypanosomiasés chez les bovidés. (*C. R. Soc. Biol.*, 10 janvier 1925, p. 193.)

G.-W. VINCENT. — Four cases of Plague treated with Bayer 205. (*The Indian Med. Gaz.*, N° 3, mars 1931, p. 126.)

WALRAENS. — Le traitement de la maladie du sommeil par le Bayer 205 (*Presse Médicale*, 1925, 19, 1, 2, 81.)

— L'émétique par voie buccale dans le traitement des Trypanosomiasés. (*Ann. Soc. Belge de Med. Trop.*, 1, 1930, 85.)

WARBURG. — Zwei neue trypanozide Spezifika: Tryparsamide und Bayer 205. (*Ugeskrift for Loegeer*, 1923, 17, 290.)

WEICHBRODT. — Bayer 205. (*Berl. Klin. Woch.*, 1921, 2.)

WEICKSEL. — Aussprache über Thrombose. (*Med. Klinik.*, 1929, 43, 1681.)

WENYON. — The action of Bayer 205 on *Trypanosoma Equiperdum* in Experimentally infected mice. (*Brit. Med. Journ.*, 1921, N. 2, 3.175.)

— Note on the trypanosomicidal action of the serum and cerebrospinal fluid of cases of human trypanosomiasis treated with 205 and on a strain of *Trypanosoma Rhodesiense*. (*Transact. of the Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1923, 7.)

WIECHMANN et HORSTER. — Studien über experimentelle infektionskrankheiten. Ueber die Veränderung der serum Eiweisskörper bei der experimentellen Trypanosomeninfektion des Kaninchens und über ihre Beeinflussung durch Bayer 205. (*Deutsche Arch. f. Klin. Med.*, 1927, 155, 77.)

WIECHMANN et KOCH. — Hat Bayer 205 einen Einfluss auf den anaphylaktischen Schock? (*Arch. für exp. Path. und Pharmac.*, 1928, 132, 118.)

YAKIMOFF, WASILEWSKAJA, MARKOWA et PETRASCHESKAWA-KLIMAS. — Wirkung von Bayer 205 auf die Trypanosomeinfektion. (*Russ. Journ. Trop. Medizin.* 1927, 9; *Zentralbl. für Bakt.*, 1928, 105, 416.)

W.-L. YAKIMOFF, W.-S. BELAWINE et S.-F. RUBKEWITSCH. — Die Immunisation mit Hilfe von Bayer 205 (Naganol) gegen die Beschälensehe. (*Cent. für Bakt. Orig.*, t. CIX, 26 octobre 1928, pp. 48-50.)

- YORKE. — The treatment of a case of Rhodesian sleeping sickness by the preparation known as Bayer 205. (*Ann. of Trop. Med. and Paras.*, 1921, 15, 4.)
- Die Behandlung von Kala-Azar mit Bayer 205. (*Brit. Med. Journ.*, 1923, 3244.)
- Further work on the treatment of sleeping sickness. (*Trop. Disease Bulletin*, 1925, 22, 597.)
- ZEISS-EMELIN. — Ist. Bayer 205 nur ein trypanocides. (*Mittel Journ. Microbiologie i Pathol.*, 1928, 5, 2.)
- ZIEMANN. — Einiges Nencere aus dem Gebiete der Tropenkrankheiten und der Tropenhygiene. (*Med. Klin.*, 1924, 8, 254.)
- P. ZIJP. — La valeur thérapeutique du Naganol et de l'atoxyl dans le traitement du surra du cheval et la prévention des maladies des animaux. (*Nederl. Indisch Bladen v. Diergenesk*, juin 1929, vol. 41, N° 3, pp. 239-252.)
- ZSCHUCKE-NAJERA. — Observaciones sobre on caso mortal de tripanosomiasis humana tratado por el Bayer 205. (*Medicina de los Paises Calidos*, 1930, 1, 39.)

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	11
--------------------	----

PREMIERE PARTIE

Infection expérimentale du Chien par Trypanosoma Brucei	13
A. — Historique	13
B. — Recherches personnelles	14
Virulence de la souche	14
Conditions d'entretien des sujets d'expériences	15
Souris	15
Chiens	15
Virulence de Trypanosoma Brucei pour le Chien	16
A. — Infection du Chien adulte	16
B. — Infection du jeune chien	17
Etude clinique de l'infection expérimentale à Trypanosoma Brucei chez le chien	18
Poids	19
Examen du sang	19
Examen du liquide céphalo-rachidien	19
L'urine	21
Température	21
Anatomie pathologique	22
Détail des expériences	22
Etude de la variation du poids du foie et de la rate dans la Nagana du chien	28
La sédimentation du sang au cours du Nagana expérimental du chien.	30
La formol-gélification du sérum au cours du nagana expérimental du chien	33
La résistance globulaire au cours du nagana expérimental du chien..	35
L'épreuve de la glycuronurie dans le nagana du chien.....	44
Infections associées	46
Cancer	47
Maladies des jeunes chiens	47
Charbon bactérien	48
Détail des expériences	48

DEUXIEME PARTIE

Traitement curatif et préventif. Essai sur le mode d'action du 205 Bayer-309 Fourneau	51
Le 205 Bayer-309 Fourneau	54
Etude de la toxicité du 205 Bayer-309 Fourneau pour le chien	55
Traitement curatif du Nagana expérimental du chien par 205 Bayer-309 Fourneau	58
La résistance de Trypanosoma Brucei, chez le chien à l'action du 205 Bayer-309 Fourneau	62
Etude de l'action préventive du 205 Bayer-309 Fourneau dans le Nagana expérimental du chien	64
Essai sur le mode d'acior du 205 Bayer-309 Fourneau.....	68
a) Traitement par le 205-309 après blocage du système réticulo-endothélial	69
b) Essai de traitement du Nagana par la leucocytose provoquée	72
c) Essais de réinfection après guérison par le 205-309.....	73
CONCLUSIONS	77
BIBLIOGRAPHIE	80

